Aus der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. G.A. Martini)

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER HYPOPHYSE UND HYPOPHYSENABHÄNGIGER ENDOKRINER DRÜSEN (SCHILDDRÜSE, NEBENNIEREN, OVARIEN) AUF MORPHOLOGIE UND FUNKTION DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KLAUS HELMUT WARM
aus Bad Hersfeld

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. G.A. Martini)

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER HYPOPHYSE UND HYPOPHYSENABHÄNGIGER ENDOKRINER DRÜSEN (SCHILDDRÜSE, NEBENNIEREN, OVARIEN) AUF MORPHOLOGIE UND FUNKTION DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KLAUS HELMUT WARM
aus Bad Hersfeld

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 22.09.1978
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. Neurath
Referent: Prof. Dr. E.O. Riecken
Correferent: Prof. Dr. R. Bloch

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methoden	9
	1.) Versuchstiere	9
	2.) Operative Verfahren	9
	A.) Hypophysektomie	9
	B.) Adrenalektomie	9
	C.) Ovariektomie	9
	D.) Thyreoidektomie	10
	3.) Versuchskollektive	10
	4.) Untersuchte Parameter	13
	A.) Körpergewichte	13
	B.) Überprüfung der Vollständigkeit der Hypophysektomie	13
	C.) Bestimmung der Glukose-und Glycin-Resorption	13
	D.) Histologische Aufarbeitung	17
	E.) Ausmessung der Schleimhaut-strukturen	17
	F.) Histochemische Untersuchungen	17
	G.) Auswertung der enzym-histo-chemischen Befunde	20
	5.) Statistische Berechnung	21

		Seite
III.	Ergebnisse	22
	A.) Versuch 1 und 2:	
	1.) Körpergewichte	22
	2.) Serum-Cortisol-Werte	23
	3.) Makroskopische Inspektion der Region der Sella turcica	23
	4.) Histologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut	24
	5.) Morphometrische Befunde	24
	6.) Ergebnisse der Glukose-resorptionsmessung	25
	B.) Versuch 3:	
	1.) Körpergewichte	26
	2.) Makroskopische Inspektion der Operationsorte	28
	3.) Histologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut	28
	4.) Morphometrische Befunde	28
	5.) Histochemische Befunde	30
	6.) Ergebnisse der Glukose-und Glycin- Resorptionsmessungen	33

		Seite
	C.) Versuch 4:	
	1.) Körpergewichte	36
	2.) Makroskopische Inspektion der Region der Sella turcica	38
	3.) Histologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut	38
	4.) Morphometrische Befunde	39
	5.) Histochemische Befunde	42
	6.) Ergebnisse der Glukose-und Glycin-Resorptions- Messungen	44
IV.	Diskussion	48
V.	Zusammenfassung	56
VI.	Literaturverzeichnis	57

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0014

I. EINLEITUNG

Unter physiologischen Bedingungen besteht an der Dünndarmschleimhaut ein sensibles Gleichgewicht zwischen Zellneubildung in der Kryptenregion und Zellabschilferung an den Zottenspitzen. Hierdurch werden eine normale Architektur und Funktion des Resorptionsorgans aufrechterhalten. Dieses Gleichgewicht ist jedoch nicht statisch. Es handelt sich vielmehr um ein Fließgleichgewicht, das durch eine Vielzahl exogener und endogener Faktoren beeinflußt wird. Als exogene Faktoren werden hierbei sämtliche vom Lumen her angreifende Substanzen bezeichnet. Die Bedeutung des Darminhaltes als Ganzem zur Aufrechterhaltung der intestinalen Struktur und Funktion wurde zunächst von Menge und Mitarb.(197o) sowie von Gleeson und Mitarb. (1972) ausführlich untersucht. Die Autoren konnten zeigen, daß die Schleimhaut von Jejunalsegmenten, die in Form von selbstentleerenden Blindschlingen oder von Thiry-Vella-Fisteln aus der Ingesta-Passage ausgeschaltet waren, 4 bzw. 8 Wochen nach Versuchsbeginn eine echte Atrophie mit Reduktion der Zottenhöhen und Kryptentiefen sowie der mitotischen Aktivität aufwies. Zudem war die in-vivo-Resorption von Glukose signifikant vermindert. In Fortführung dieser Untersuchungen durchströmten Menge et al.(1975 a,1975 b) ausgeschaltete Dünndarmschlingen während eines Zeitraumes von 4 Wochen über ein Schlauchsystem mit Glukose oder Methionin. Durch die intraluminale Gegenwart dieser Energieträger konnte die sich bei Durchströmung mit physiologischer Kochsalzlösung entwickelnde Schleimhautatrophie teilweise verhindert werden. Hieraus schlossen die Autoren, daß die im Chymus enthaltenen Nutritiva einen trophischen Einfluß auf die Dünndarmschleimhaut ausüben und somit ein wesentliches Regulativ darstellen. Darüberhinaus können verschiedene Nahrungsbestandteile zusätzlich und selektiv Transportmechanismen sowie Enzymsysteme in ihrer Aktivität beeinflussen. So führt eine Durchströmung ausgeschalteter Jejunalsegmente mit Galaktose im Gegensatz zu Glukose nicht zu morphologischen Veränderungen der Schleimhaut, da diese Hexose in der Mukosa kaum metabolisierbar ist und somit keinen nutritiven Einfluß ausüben kann.

Es läßt sich jedoch eine deutliche Steigerung der Hexosenschwundraten aus dem Lumen aufzeigen, so daß das hohe Galaktoseangebot zu einer Aktivitätssteigerung des Hexosen-Transport-Systems in der Schleimhaut führen muß (Menge und Mitarb.,1975 a). Ebenso lassen sich deutlich erhöhte Disaccharidasen-Aktivitäten in den Bürstensaum-Membranen nach Verfütterung größerer Mengen der jeweiligen Disaccharide belegen (Bury, 1972). Einen weiteren wesentlichen Faktor stellt die physiologischerweise im Darmlumen vorhandene Bakterienflora dar. Im Vergleich zu keimfrei aufgezogenen Tieren zeigen konventionelle Ratten deutlich kürzere Zotten und längere Krypten. Dies ist mit Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer vermehrten Proliferationsrate bei gleichzeitig ausgeprägterer Zellabschilferung an den Zottenspitzen durch diese sogenannte "physiologische Entzündung" der Dünndarmschleimhaut. Noch eindrucksvoller ist der Einfluß der intraluminalen Keimbesiedlung bei einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Darmes. Diese Störung wird bei einer partiellen oder vollständigen Stase der Ingesta nachweisbar und ist durch eine extreme Zunahme der Keimzahl pro ml Darminhalt gekennzeichnet. Sowohl diese Überwucherung als auch die hieraus resultierende Zunahme der freien Gallensäuren führt zu einer schweren Schädigung der Dünndarmschleimhaut. Hieraus resultiert eine direkte Schädigung des Resorptionsepithels und eine Umformung der Schleimhaut mit Abnahme der Zottenhöhen und Zunahme der Kryptentiefen. Zudem ist diese Mukosa durch eine Reduktion der Transportkapazität und der zellulären Enzymaktivitäten charakterisiert (Granella und Mitarb., 1974);(Bloch und Mitarb.,1975). Während ein eindeutiger Einfluß der konjugierten Gallensäuren auf die Dünndarmschleimhaut bisher nicht belegt ist, konnten Altmann und Leblond (1970) zeigen, daß das Sekret aus exokrinem Pankreas zu einer deutlichen Hyperplasie im Ileum führt.
Diese Ergebnisse der verschiedenen Autoren belegen somit insgesamt die Wichtigkeit der im Chymus enthaltenen Nutritiva, Bakterien und Sekrete für die Aufrechterhaltung der normalen Struktur und Funktion der Dünndarmschleimhaut.

Über die diesbezügliche Bedeutung der in der Mukosa selbst lokalisierten Enterohormone können nach den bisher vorliegenden spärlichen Befunden noch keine eindeutigen Angaben gemacht werden. Jedoch scheint zumindest das Gastrin auch für die Dünndarmschleimhaut eine trophische Bedeutung zu haben (Johnson, 1976).
Inwieweit darüberhinaus hormonelle von der Serosa her angreifende Faktoren die intestinale Morphologie beeinflussen können, kann ebenfalls noch nicht sicher dargelegt werden, da die bisher vorliegenden Befunde spärlich und zudem widersprüchlich sind.
Über den Einfluß der Hypophyse auf das Resorptionsorgan liegen noch verhältnismäßig zahlreiche Angaben vor. Smith (193o) beschrieb nach Hypophysektomie im Tierexperiment eine Verkleinerung des Darmes. Havivi und Mitarb. (1968) wiesen zusätzlich daraufhin, daß 10 Tage nach dieser Operation eine Abnahme des Dünndarmdurchmessers und des Darmgewichtes sowie im mikroskopischen Bild eine Verkürzung der Zotten und Krypten nachweisbar wird. Die Autoren belegten weiterhin eine ausgeprägte Rundzellinfiltration der Schleimhaut. In funktioneller Hinsicht zeigten Righetti und Levitan (1970), daß schon am 5.postoperativen Tage eine signifikante Abnahme der Resorption im in-vivo-System für Glukose, Natrium, Chlor und Wasser vorhanden ist, die am 1o.,15. und 21. Tage nach der Hypophysektomie kaum ausgeprägter ist. Wenn die Autoren auch zusätzlich eine signifikante Reduktion des DNS - Gehaltes dieser Schleimhaut fanden, so war diese jedoch weit geringer als das Ausmaß der Abnahme der Resorptionskapazität im in-vivo-System. Im Gegensatz zu diesen Befunden wiesen Somkin und Levitan (1968) bei Ratten 23 Tage nach der Hypophysektomie einerseits eine vom Kontrollkollektiv nicht unterschiedliche Fettresorption und andererseits eine gesteigerte Glukoseaufnahme nach. Alt - hausen (1949) fand wiederum eine Abnahme des Glukose-Transportes. Finkelstein und Schachter (1962) wiesen am 5.postoperativen Tage eine Zunahme und am 14. - 21. postoperativen Tage eine Abnahme der Calciumaufnahme des Darmes im in-vitro-System nach. In diesen Untersuchungen war die L-Prolin-,D-Galaktose und Eisen-Aufnahme ebenfalls erniedrigt. Die wenigen biochemischen Unter-

suchungen ergaben ebenfalls unterschiedliche Daten.
Havivi und Levitan (1968) fanden 4 bis 7 Tage nach der Hypophysektomie eine höhere Hexokinase-Aktivität in der Dünndarmschleimhaut als bei nicht operierten Kontrolltieren. Nishikawara und Gabrielson (1961) beschrieben jedoch 3 bis 4 Wochen nach der Operation einen signifikanten Aktivitätsabfall dieser Hexokinase.
Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die mangelnde Stimulierung der peripheren hypophysenabhängigen endokrinen Drüsen für die Befunde, die nach einer Hypophysektomie am Dünndarm erhoben wurden, mitverantwortlich sind, wurden bisher nur wenige Untersuchungen durchgeführt.
Eine isolierte Adrenalektomie führt mit Wahrscheinlichkeit nur zu intestinalen Veränderungen, wenn die Tiere postoperativ lediglich mit Leitungswasser und Standardkost ohne zusätzliche Kochsalzgaben ernährt werden. Unter diesen Bedingungen der " nicht kompensierten Adrenalektomie " (Levin und Mitarb.,1965) findet sich eine verminderte Nahrungsaufnahme sowie Gewichtsabnahme der Tiere (Levin, 1969). Morphologische Untersuchungen liegen für diesen Zustand nicht vor. In funktioneller Hinsicht konnte von verschiedenen Autoren einheitlich eine Reduktion des Glukosetransportes (Cori und Cori,1927);(Wilbrandt und Lengyel,1933);(Althausen und Mitarb.,1939);(Clark und Mackay, 1942);(Soulairae,1946) und der Aminosäure-Aufnahme im in-vivo-System aufgezeigt werden (Laszt,1938);(Shishova,1959);(Levin et al.,1965).
Die vorliegenden Untersuchungen bezüglich der Enzymaktivitäten nach einer " nicht kompensierten Adrenalektomie " sind weniger einheitlich. Tissières (1948) fand hierunter keine Änderungen der Aktivität der alkalischen Phosphatase als Bürstensaumenzym, während Stenram (1951), Baker und Bridgman (1954) sowie Rodgers und Mitarb. (1967) eine deutliche Abnahme der Aktivität dieses Enzyms fanden. Levin und Mitarb. (1969) wiesen zusätzlich eine Reduktion der intestinalen Maltase sowie einer Peptidase nach. Luthy und Verzár (1954) belegten ebenfalls eine verminderte ATP - ase - Aktivität ,

während die Hexokinase nach dieser Operation unverändert war.
Hinweise auf einen Einfluß der Gonaden auf Morphologie und Funktion der Dünndarmschleimhaut liegen kaum vor. Lediglich Althausen (1949) zeigte, daß die Entfernung der Testes diesbezüglich keinen Einfluß ausübt, während eine Ovariektomie bei noch wachsenden Tieren zu einer Abnahme der Glukoseresorption führt. Das Verhalten der Dünndarmschleimhaut nach einer Thyreoidektomie wurde bisher kaum untersucht. Die Mehrzahl der Autoren benutzten Tiere, bei denen medikamentös eine Hypothyreose erzeugt worden war. Unter diesen Bedingungen findet sich eine Abnahme des Darmgewichtes (Levin und Smyth , 1963);(Bronk und Parsons, 1965) sowie eine Reduktion der Galaktose -und Glukoseaufnahme (Althausen und Mitarb. , 1940);(Scow und Foglia, 1951). Diese Untersuchungen wurden jedoch mit Hilfe von Toleranztests durchgeführt, in deren Ergebnisse eine Vielzahl von Unwägbarkeiten miteingehen, so daß die Aussagekraft beschränkt ist.
Auf der anderen Seite findet sich unter den Bedingungen der Hyperthyreose eine deutliche Zunahme des Gewichtes des gesamten Dünndarmes, und zwar auf dem Boden einer intestinalen Hypertrophie (Levin und Smyth , 1963). Aus diesem Grunde schlug Levin (1964) vor, diese Thyroxin-Wirkung als "enterotrophische Aktivität" zu bezeichnen. Wesentlich scheint hierbei die mitogene Wirkung des Schilddrüsenhormones zu sein, die von Leblond und Carrière (1955) in der Germinativzone der Dünndarmschleimhaut aufgezeigt werden konnte.
Bezüglich des Enzymgehaltes der Mukosa unter diesen Bedingungen liegen nur wenige Untersuchungen vor. Austoni und Coggi (1934) sowie Nishikawara (1961) fanden keine Änderungen der Phosphataseaktivität nach einer Thyreoidektomie, während die Hexokinase-Aktivität erniedrigt war (Nishikawara, 1961). Unter dem Bild der experimentell erzeugten Hyperthyreose findet sich im in-vivo-System eine Zunahme der Resorption verschiedener Zucker, wenn diese wachen Tieren über einen Magenschlauch zugeführt werden.(Althausen und Stockholm , 1938);(Althausen , 1949);(Soulairae , 1947);

(Mandelstam , 1964). Eine gesteigerte Glukoseresorption konnte in-vivo ebenfalls von Halliday und Mitarb.(1962) sowie Bogdanove und Lipner (1952) aufgezeigt werden, während Ponz (1945) eine Transportminderung für Glukose und Galaktose an der Ratte nach Thyroxin-Gaben belegte . Diese frühen Resorptionsstudien konnten Änderungen der Magenentleerungszeiten oder der intestinalen Motilität durch die Schilddrüsenhormone als Ursache für die gefundenen Transportänderungen nicht ausschließen. Dies ist aber durch in-vitro-Experimente möglich.Hierzu wurde die in-vitro-Aufnahme von Nichtelektrolyten an excidierten Därmen untersucht, nachdem die Tiere vorher medikamentös in einen hyperthyreoten Zustand versetzt worden waren. Unter diesen Versuchsbedingungen fanden Pfleger und Mitarbeiter (1958) einen unveränderten Glukose-Transfer, während Halliday und Mitarb.(1962) und Levin und Smyth (1963) einen verminderten Mukosa-Serosa-Flux dieses Zuckers aufzeigten. Bei diesen Versuchen bleibt jedoch ungeklärt, inwieweit diese Befunde durch die veränderte Stoffwechsellage der einzelnen Enterocyten mitbeeinflußt werden (Jackson und Mitarb. 1969). Um diesen Einfluß zu umgehen, haben verschiedene Autoren Galaktose als aktiv aufgenommenen, jedoch in der Schleimhaut kaum metabolisierbaren Zucker angewandt.
Levin und Smyth (1963) fanden , daß der Dünndarm hyperthyreoter Tiere eine signifikant höhere Akkumulation für Galaktose aufwies, während Mandelstam(1964) die Aufnahme für 3-O-Methyl-Glukose und 6-Desoxyglukose unverändert fand. Die dargelegten Befunde verdeutlichen insgesamt, daß nach den bisher vorliegenden Ergebnissen bezüglich der Einflüsse der hormonellen von der Serosa-Seite her angreifenden Faktoren auf die Dünndarmschleimhaut eine einheitliche Aussage noch nicht möglich ist. Hierzu sind die morphologischen und funktionellen Daten, die nach einer Hypophysektomie, Adenalektomie, Ovariektomie oder Thyreoidektomie erhoben wurden, zu divergent. Dies wird teilweise auf die unterschiedlichen Zeitpunkte zurückzuführen sein, an denen postoperativ die Untersuchungen durchgeführt wurden. Zum anderen wurden

von den Autoren differente Tier-Spezies von Herbivoren und Karnivoren benutzt, deren Dünndärme physiologischerweise schon sehr unterschiedlich sind. Zudem waren die Methoden, die jeweils benutzt wurden, zumindest teilweise ,wie zum Beispiel die Bestimmung der Resorption durch Bilanz-Tests, für die Fragestellung nicht geeignet. Desweiteren liegen keine vergleichenden Untersuchungen der verschiedenen Zustandsbilder vor, so daß das jeweilige Ausmaß der Veränderungen nicht vergleichend beurteilt werden kann.

Es ist daher das Ziel der vorliegenden Studie, den Einfluß dieser hormonellen von der Serosa-Seite her angreifenden Faktoren auf die Dünndarmschleimhaut mit morphologischen und funktionellen Methoden weiter zu differenzieren und zu charakterisieren. Zur genauen Erfassung möglicher morphologischer Veränderungen der Schleimhautarchitektur wurden die intestinalen Strukturen morphometrisch am histologischen Schnitt erfaßt. Die eventuellen Änderungen funktioneller Art versuchten wir dabei einerseits mittels histochemisch nachgewiesener Enzymaktivitäten und andererseits durch Messungen im in-vivo-System mittels Glukose-Schwundraten zu verifizieren. Mit Hilfe dieser Methoden wurde zunächst in 2 Vorversuchen der Einfluß einer Hypophysektomie auf die Dünndarmschleimhaut jenseits des Zeitraumes, in denen unspezifische Operationsfolgen auf das Resorptionsorgan einwirken können, d.h. 4 und 6 Wochen postoperativ , bestimmt. Aufgrund der erhobenen Befunde wurde in einem dritten Versuch die intestinale Mukosa 8 Wochen nach der Hypophysektomie erneut untersucht und die Ergebnisse mit denjenigen verglichen, die 8 Wochen nach Entfernung der hypophysenabhängigen Drüsen von Schilddrüse, Ovar und Nebenniere auftraten. Hierdurch sollten in morphologischer und funktioneller Hinsicht vergleichende Befunde erhebbar werden. Um die nach einer Hypophysektomie auftretenden intestinalen Veränderungen noch weiter differenzieren zu können, wurden abschließend hypophysektomierte Tiere 4 Wochen post operationem für weitere 4 Wochen mit Schilddrüsenhormonen Trijodthyronin/Thyroxin (T3/T4), adrenokortikotropen (ACTH)-, gonadotropen (GTH)- und somatotropen (STH) Hormonen substituiert und die Ergebnisse mit

denjenigen verglichen, die 8 Wochen nach Hypophysektomie ohne jegliche Hormongaben am Dünndarm erhebbar waren.

II. Material und Methoden

1.) Versuchstiere: Als Versuchstiere dienten weiße, weibliche Wistarratten mit einem Körpergewicht von 180 - 210 Gramm entsprechend einem Alter von 9 - 11 Wochen. Die Ernährung erfolgte mit Altrominstandardkost und Leitungswasser ad libitum.

2.) Operative Verfahren:

A. Hypophysektomie: Die Hypophysektomie erfolgte in Evipan - Narkose. Zunächst wurde eine mediane, ungefähr 2 cm lange Incision der Haut des Halses ventral in Kehlkopfhöhe durchgeführt. Anschließend erfolgte die Freilegung der Hypophyse auf paratrachealem und transpalatinalem Wege mit Hilfe eines elektrischen Bohrers. Das Drüsengewebe wurde durch die entstandene Öffnung aspiriert, wobei makroskopisch gut beurteilt werden konnte, ob eine vollständige Entfernung des Gewebes erzielt worden war. Nach Leukomycin - Instillation ins Operationsgebiet wurde die Halswunde mit Nähten einschichtig verschlossen. Nach Beendigung der Operation erhielten die Tiere 3 ml physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal, um eine postoperative Dehydration zu vermeiden.

B. Adrenalektomie: Die Adrenalektomie erfolgte in Aethernarkose. Es wurden zunächst die Nebennieren nach beidseitiger paravertebraler Incision unterhalb der 13.Rippe freipräpariert. Anschließend erfolgte die Unterbindung des jeweiligen Gefäßpoles sowie die Adrenalektomie, wobei das Drüsengewebe in toto entfernt wurde. Nach Leukomycin - Instillation wurde der Wundverschluß mit einer einschichtigen Naht durchgeführt.

C. Ovariektomie: Die Ovariektomie erfolgte ebenfalls in Aethernarkose. Zu Durchführung der Operation wurde das Abdomen durch einen Medianschnitt eröffnet. Das innere Genitale wurde anschließend durch Vorlagerung des Darmes dargestellt. Danach erfolgte die Unterbindung des ovarnahen

Tubenendes sowie der Gefäße mit einer durchgreifenden Naht, so daß die Ovariektomie ohne größere Blutungen erfolgen konnte. Das Abdomen wurde sodann mit einer einschichtigen Naht verschlossen, nachdem Binotal in die Bauchhöhle instilliert worden war.

D. Thyreoidektomie: Da die Aethermaske bei der Durchführung der Operation sehr störend wirkte, wurde diese erneut in Evipan - Narkose vorgenommen. Zunächst erfolgte eine Hautincision in Höhe des Kehlkopfes. Anschliessend wurden die vorgelagerten Halsmuskeln stumpf geteilt und beide Schilddrüsenlappen freipräpariert. Die Thyreoidektomie erfolgte dann ohne Gefäßunterbindung, wobei die Blutung durch eine mehrminütige Tamponade gestillt wurde. Anschliessend wurden die geteilten Muskeln und die Haut in mehreren Schichten genäht, wobei jeweils Leukomycin - Puder zwischen den Schichten eingestreut wurde.

3.) Versuchskollektive:

Zur Durchführung der Versuche wurden aus den wie oben beschrieben operierten Tieren folgende Kollektive gebildet (Abb.1):

Versuch 1: 7 hypophysektomierte Ratten und 12 nicht operierte Kontrolltiere, deren Dünndärme jeweils 4 Wochen nach Versuchsbeginn untersucht wurden.

Versuch 2: 11 hypophysektomierte Ratten und 12 nicht operierte Kontrolltiere, deren Dünndärme jeweils 6 Wochen nach Versuchsbeginn untersucht wurden.

Versuch 3: In diesen Versuch wurden 6 hypophysektomierte, 6 thyreoidektomierte, 6 ovariektomierte und 6 adrenalektomierte Tiere sowie 6 nicht operierte Kontrollratten aufgenommen, deren Dünndärme jeweils 8 Wochen nach Versuchsbeginn untersucht wurden.

Versuch 4: In diesen Versuch wurden 39 hypophysektomierte und 14 nicht operierte Kontrolltiere eingebracht. Nach 4 Wochen wurden hieraus folgende Kollektive gebildet:

Kollektiv 1:
6 hypophysektomierte Tiere, denen über einen Zeitraum von 4 Wochen o,2 gamma Schilddrüsenhormon Trijodthyronin/Thyroxin (T3/T4) / 100 g Körpergewicht injiziert wurde.

Kollektiv 2:
6 hypophysektomierte Tiere, die über einen Zeitraum von 4 Wochen 1 I.E. gonadotropen Hormons (GTH) /100 g Körpergewicht erhielten.

Kollektiv 3:
9 hypophysektomierte Tiere, die über einen Zeitraum von 4 Wochen 1 I.E. adrenokortikotropen Hormons (ACTH) /100 g Körpergewicht erhielten.

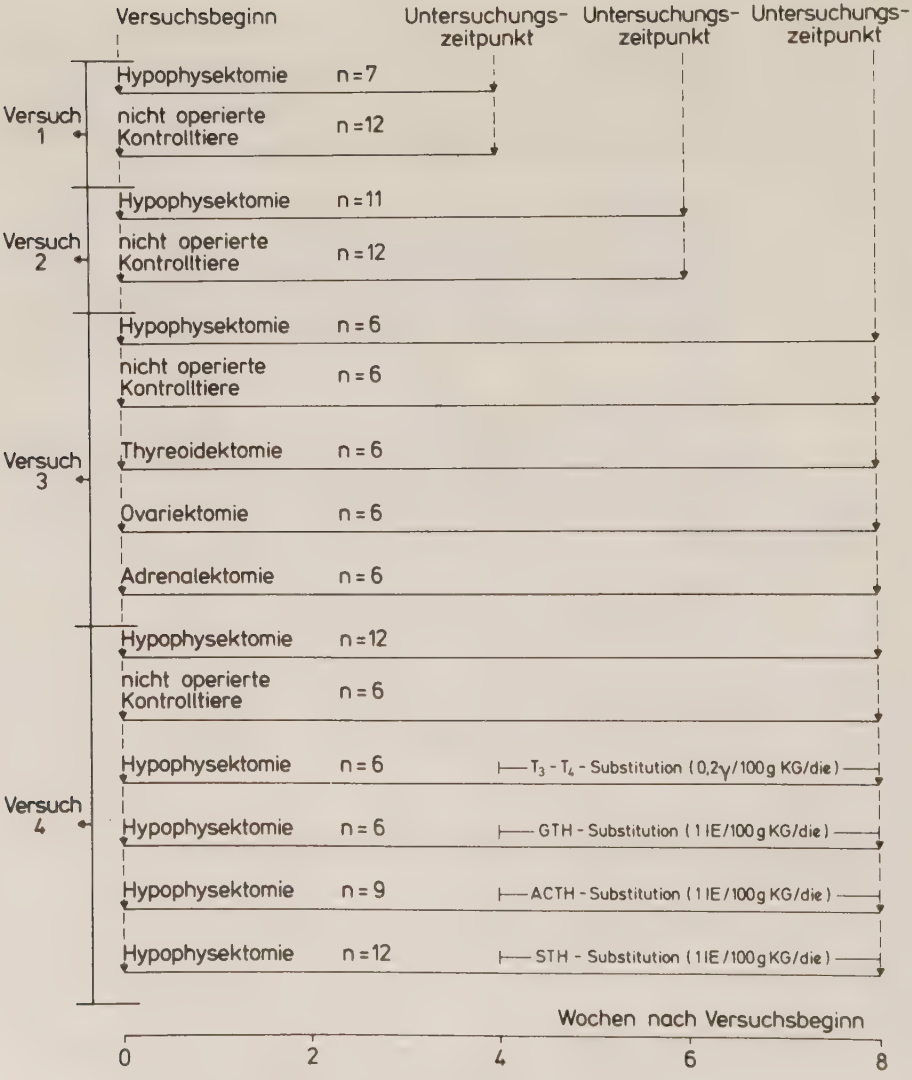
Kollektiv 4:
12 hypophysektomierte Tiere, die über einen Zeitraum von 4 Wochen mit 1 I.E. somatotropen Hormons (STH)/100 g Körpergewicht behandelt wurden.

Kollektiv 5:
6 hypophysektomierte Tiere ohne Substitution.

Kollektiv 6:
14 nicht operierte Kontrolltiere ohne Substitution.

Die Dünndärme dieser Kollektive wurden 8 Wochen nach Versuchsbeginn untersucht.

Abb.1: Schematische Darstellung der in die Versuche 1 - 4 eingebrachten Tierkollektive sowie der jeweiligen Versuchsanordnungen (Einzelheiten siehe Text).



4.) Untersuchte Parameter:

A. Körpergewicht: Es wurde darauf geachtet, daß sich zu Versuchsbeginn die Körpergewichte der operierten Tiere und der jeweiligen nicht operierten Kontrollratten nicht signifikant voneinander unterschieden. Ebenso wurden die Körpergewichte sämtlicher, in den verschiedenen Kollektiven enthaltener Tiere zum Versuchsende registriert.

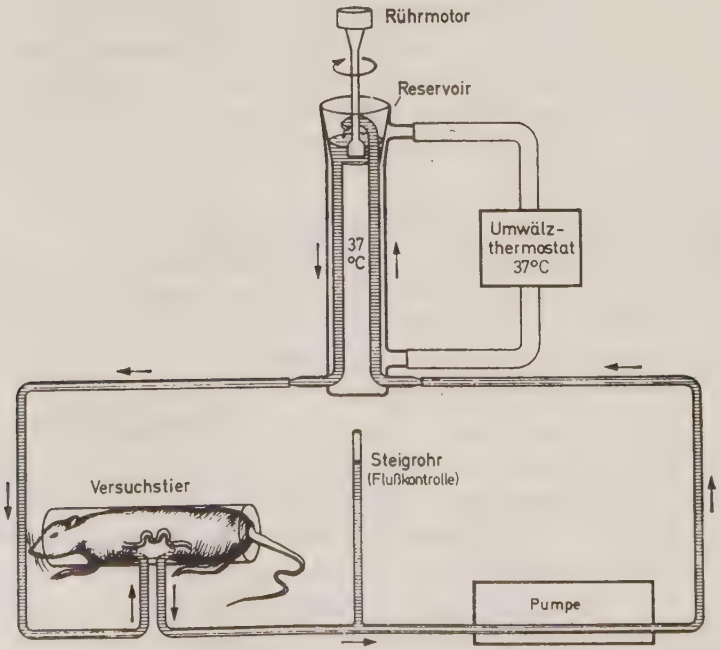
B. Überprüfung der Vollständigkeit der Hypophysektomie:
Die Vollständigkeit der Hypophysektomie zeigte sich einmal aus der kontinuierlichen postoperativen Gewichtsabnahme der jeweiligen Tiere. Darüberhinaus wurden bei Versuch 1 und 2 die Serumcortisolspiegel zu Versuchsende nach der von Gerdes und Mitarbeitern (1965) angebenen Methode bestimmt. Da die nach Hypophysektomie extrem erniedrigten Cortisolwerte gut mit der makroskopisch autoptisch festgestellten vollständigen Entfernung des Organes übereinstimmten, wurden folgend lediglich die postoperativen Gewichtsabnahmen und die Inspektion der Sella turcica zur Beurteilung der Vollständigkeit der Hypophysektomie herangezogen.

C. Bestimmung der Glukose-und Glycin-Resorption:

a.) Technik der Resorptionsmessung:
Zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wurde die D-Glukose und L-Glycinresorption aufgrund von Schwundratenmessungen im in-vivo-System bestimmt. Hierzu wurde eine von Sheff und Smyth (1955) beschriebene und von Menge und Mitarbeitern (1970) modifizierte in-vivo-Perfusionstechnik (Rezirkulationsmethode im offenen System) benutzt. Zur Durchführung dieser Schwundratenmessungen erfolgte nach 12-stündigem Hungern in oberflächlicher Äthernarkose die Eröffnung der Bauchhöhle mittels

medianer Laparotomie. Folgend wurde sofort distal des Treitz'schen Bandes über eine antimestenteriale Incision ein 2 mm starker Latexschlauch in das Dünndarmdarmlumen eingebunden. Ein gleicher Latexschlauch wurde 25 cm distal des Treitz'schen Bandes ebenfalls in das Jejunallumen implantiert. Die Schläuche reichten etwa o,5 cm in das Lumen hinein. Ihre freien Enden konnten aus dem Abdomen herausgeführt werden, so daß über sie nach schichtweisem Verschluß der Bauchdecken eine Durchströmung des ungefähr 25 cm langen Darmsegmentes in vivo mit einer auf 37 Grad C vorgewärmten Perfusionslösung möglich war.Hierzu wurden die Tiere nach Beendigung der Narkose in Einzelkäfigen immobilisert (Abb.2).

Abb.2: Schematische Darstellung der Perfusions-Apparatur zur Bestimmung der Glukose-Schwundraten im in-vivo-System (Einzelheiten siehe Text).



b.) Perfusionslösungen:
Die Perfusionslösung bestand aus einem Krebs-Henseleit Puffer, der D-Glukose (in einer Konzentration von 21 mmol) und L-Glycin (in einer Konzentration von 2o mmol unter Zusatz von H-3-Glycin- 1 µC/ml -) enthielt.

c.) Perfusionsablauf:
1. 2o-minütige Vorperfusion zur Erlangung von Gleichgewichtsbedingungen.
2. 7o-minütige Perfusion mit Entnahme von 5o λ D-Glukose und 1oo λ L-Glycin in 1o-minütigen Abständen aus dem Reservoir der Perfusionsapparatur.
3. Bestimmung der Wasserresorption anhand der zu Ende der Perfusion noch vorhandenen Perfusionslösung unter Abzug der entnommenen Proben.
4. Tötung der Tiere und Herauspräparierung der durchströmten Darmanteile zur Bestimmung deren Länge unter einer konstanten Extension mit einem 1o g Gewicht.

d.) Bestimmung der Glukose-und Glycin-Resorption:
a.) Die Bestimmung der Glukose erfolgte in den zu den verschiedenen Zeitpunkten während der Perfusion entnommenen Proben colorimetrisch mit o-Toluidin nach Hyvärinen und Nikkilae (1962).

b.) Die H-3- Glycocoll -Impulsratenmessung wurde in einem 3-Kanal-Flüssig-Szintillationsspektrometer mit automatischer Korrektur der Löscheffekte und Datenausgabe in ab-

soluter Aktivität (Fa.Packard,Modell 338o) durchgeführt. Die in Frage kommenden Quench-Bereiche wurden mit internem Standard (Toluol-3-H) geeicht und während der Messung laufend kontrolliert (Schaumlöffel und Graul, 1966) . Die Glycinschwund-raten wurden folgend aus dem jeweiligen mittleren Abfall der Impulsraten errechnet.

c.) Zur Berechnung der D-Glukose- bzw.L-Glycin-Resorption wurde zunächst für jede Perfusion der mittlere Konzentrationsabfall über die 60-minütige Perfusionsdauer errechnet. Dies geschah mit Hilfe einer Regressionsgeraden, die aus den jeweiligen Einzelwerten, die den Konzentrationen der in den 10-minütigen Abständen entnommenen Proben entsprachen, erstellt wurde.
Die Berechnung der Resorption selbst erfolgte entsprechend nachstehender Gleichung.

$$R = \frac{V_o \times C_o - V_6 \times C_6}{L} - K$$

Dabei bedeuten:

R	die resorbierte D-Glukose-bzw.L-Glycin-Menge angegeben in (mg $\circ$ cm Darm^{-1} $\circ$ h^{-1})
V_o	Perfusionsvolumen zu Versuchsbeginn
V_6	Perfusionsvolumen nach 6o Minuten
C_o	Anfangskonzentration von D-Glukose-bzw. L-Glycin
C_6	D-Glukose-bzw.L-Glycin-Konzentration nach 6o Minuten
L	Länge des durchströmten Dünndarm-segmentes
K	die Flüssigkeitsmenge, die den abpipettierten Volumina zur Bestimmung der D-Glukose-bzw.L-Glycin-Konzentrationen entspricht.

Nach der Längenmessung der perfundierten Darmsegmente wurden diese auf einer Korkplatte ausgebreitet.

D. Histologische Aufarbeitung:
Zur histologischen Aufarbeitung wurden mehrere o,5-1,o cm lange Segmente entnommen und für 24 Stunden in 10 %-igem Formalin fixiert. Anschließend erfolgte in üblicher Weise die Paraffin-Einbettung. Der so hergestellte Präparateblock wurde in 5 µ starken Schnitten aufbereitet. Nach Entparaffinieren wurden diese mit Hämatoxylin-Eosin sowie Gallocyanin - Chromalaun angefärbt (Einarson,1932,1951).

E. Ausmessung der Schleimhautstrukturen:
Nach der Durchmusterung der histologischen Präparate und Auswahl derjenigen mit optimaler Schnittführung (axial durch Zotten und Krypten) wurden mit Hilfe einer in das Okular eingelassenen, geeichten Skala die Zottenhöhen, Kryptentiefen, Zottenbreiten und Epithelzellhöhen (jeweils in Zottenmitte) ausgemessen. Es wurden pro Präparat jeweils 20 Einzelmessungen durchgeführt.

F. Histochemische Untersuchungen:
Zur histochemischen Aufarbeitung wurden o,5 - 1,o cm lange Darmsegmente entnommen, in frisches Lebergewebe eingebettet und auf runde Korkplättchen gelagert. Nach sofortigem Gefrierstopp in flüssigem Stickstoff und Versiegelung der Gewebeproben in luftdichten Plastiksäckchen erfolgte deren Speicherung bis zur simultanen Verarbeitung bei - 8o ° C.
Die unfixierten Schnitte wurden in einem Pearse-Kryostaten mit einer Stärke von 8 µ hergestellt.
Unter jeweils simultaner Inkubation von Kontroll-und Versuchskollektiv erfolgte dann die histochemische Darstellung folgender zellulärer Enzymaktivitäten:

a. Membranenzyme:

aa.) Adenosin - Triphosphatase nach Wachstein und Meisel,(1975):

Substrat : Adenosin - 5 - Triphosphat,
Kristallisiertes Dinatriumsalz (Boehringer)

Inkubationszeit: 25 Minuten bei 37° C

Einbettungsmedium: Glycerin - Gelatine

Vorfixierung des Gewebes: 2 Minuten bei 20° C in Aceton

ab.) Unspezifische alkalische Phosphatase nach Burston (1958):
Substrat: α - Naphthol - ASBI - Phosphat (Sigma)

Kupplungssalz: Brentamine Fast Red TR (4-Chloro-o-Toluidin)

Inkubationszeit: 25 Minuten bei 22 ° C

Einbettungsmedium: Glycerin - Gelatine

Vorfixierung des Gewebes: 2o Minuten bei - 2o° C in Aceton

b. Lysosomale Enzyme:

ba.) Saure Phosphatase nach Barka und Anderson (1962):
Substrat: α - Naphthol - ASBI-Phosphat (Sigma)

Kupplungssalz: hexazotiertes Pararosanilin (Williams und Hopkins, London)

Inkubationszeit: 17 Minuten bei 37 ° C

Einbettungsmedium: Eukitt

Vorfixierung des Gewebes: 2o Minuten bei -20° C in Aceton

c. Mikrosomale Enzyme:

ca.) Unspezifische Esterase nach Holt und Withers (1958):

Substrat: 5 - Brom- 4 - Chlorindoxylacetat (Koch und Light,Serva)

Inkubationszeit: 45 Minuten bei 37 ° C

Einbettungsmedium: Eukitt

Vorfixierung des Gewebes: 2o Minuten bei -2o° C in Aceton

d. Mitochondriale Enzyme:

da.) Succinodehydrogenase nach Nachlas,Crawford und Seligman (1957):

Substrat: Natriumsuccinat (Boehringer)

Elektronenakzeptor: Tetranitro-Blue-Tetrazoliumchloride (TNBT), (Nutritional Biochemicals Corporation).

Inkubationszeit: 30 Minuten bei 37 ° C

Einbettungsmedium: Glycerin - Gelatine

db.) $NADH_2$- Diaphorase nach Scarpelli,Hess und Pearse (1958):

Substrat: reduziertes NAD -Dinatriumsalz (Boehringer)

Elektronenakzeptor: Tetranitro-Blue-Tetrazoliumchloride (TNBT), (Nutritional Biochemicals Corporation).

Inkubationszeit: 15 Minuten bei 37 ° C

Einbettung: Glycerin - Gelatine

Vorfixierung des Gewebes: 5 Minuten bei - 2o° C in Aceton

dc.) Monoaminooxidase nach Glenner, Burtner und Brown (1957):

Substrat: Tryptaminium hydrochloricum (Merck)

Elektronenakzeptor: Tetranitro-Blue-Tetrazolium-chlorid (TNBT), (Nutritional Biochemicals Corporation).

Inkubationszeit: 63 Minuten bei 37 ° C

Einbettungsmedium: Glycerin - Gelatine

Vorfixierung des Gewebes: 5 Minuten bei - 20 ° C in Aceton. Nach Reaktionsablauf Fixierung in 10%-igem neutralen Formalin für 24 Stunden.

G. Auswertung der enzym-histochemischen Befunde

Um möglichst quantitative Aussagen über die jeweilige Chromogenintensität in den Zottenepithelien treffen zu können, wurden die simultan inkubierten Schnitte unter dem Mikroskop verglichen und die der Farbintensität entsprechenden Enzym-Aktivitäten semiquantitativ arbitrarisch in verschiedene Aktivitätsgrade eingestuft.
Folgende Beurteilungsskala wurde gewählt:

Keine Aktivität	: 0
Aktivität stark vermindert	: 1
Aktivität leicht vermindert	: 2
Aktivität normgerecht	: 3
Aktivität vermehrt	: 4

Die Bewertung erfolgte im Blindversuch , d. h. ohne daß der Beurteiler wußte, welches Präparat aus welchem Versuch vorlag.
Um den methodischen Fehler zu verkleinern, wurde die Beurteilung in einem zeitlichen Abstand wiederholt.
Um die enzymatischen Befunde in ihrer Beziehung zu anderen Parametern analysieren zu können, wurde für jedes Tier ein Enzymindex erstellt, der aus der Summe der jeweiligen Beurteilungswerte der oben angeführten Enzyme gebildet wurde.

5.) S t a t i s t i s c h e B e r e c h n u n g :

Die Berechnung der jeweiligen Mittelwerte, der Standardabweichungen sowie der Standardabweichungen der Mittelwerte erfolgte mit Hilfe eines Tischrechners nach den von Weber (1967) angegebenen mathematischen Formeln.
Die Vergleiche der Werte der jeweiligen Kontroll- und Versuchskollektive und die Prüfung möglicher signifikanter Differenzen erfolgte mit Hilfe des t-Tests nach Student oder mittels des Rangtests nach Wilcoxon.
Zur Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern wurden lineare Korrelationen erstellt mit Angabe der Korrelationskoeffizienten r und Ermittlung der Regressionsgraden $y = f(x)$, wobei x als exakt gemessen, und y als durch Zufallseinflüsse überlagert, angenommen wurde (Weber 1967).

III. E R G E B N I S S E

A.) Versuch 1 und 2: Vergleich der Dünndarmmorphologie und Funktion von Kontrolltieren und hypophysektomierten Ratten 4 und 6 Wochen nach der Operation:

1.) Körpergewichte: Im Vergleich zu den Körpergewichten vor Versuchsbeginn hatten die Kontrolltiere 4 und 6 Wochen später deutlich zugenommen (Tab.1). Die Körpergewichte der hypophysektomierten Tiere waren jedoch 4 Wochen nach der Operation gegenüber den Ausgangsgewichten reduziert. Diese Unterschiede wurden 6 Wochen nach der Operation noch ausgeprägter. Hieraus resultierten zu beiden Untersuchungszeitpunkten hochsignifikant differente Körpergewichte zwischen den jeweiligen Kontrollkollektiven und hypophysektomierten Ratten

Tabl. 1: Körpergewichte ($\bar{X} \pm SEM$) von Kontrollratten und hypophysektomierten Tieren 4 und 6 Wochen nach Versuchsbeginn.

K ö r p e r g e w i c h t e (in g)

vor Hypophysektomie	4 Wochen nach Hypophysektomie			6 Wochen nach Hypophysektomie		
	Kontrolltiere	hypophysektomierte Tiere	Probalitas α	Kontrolltiere	hypophysektomierte Tiere	Probalitas α
(n = 42)	(n = 12)	(n = 7)	(Wilcoxon-T.)	(n = 12)	(n = 11)	(Wilcoxon-T.)
193 ± 1,6	235 ± 5,5	180 ± 6,5	α<0,005	235 ± 6,5	170 ± 3,4	α<0,005

2.) Serum-Cortisol-Werte: Die Kontrolltiere wiesen 4 und 6 Wochen nach Versuchsbeginn weitgehend analoge Cortisol-Spiegel im Serum auf (Tab. 2). Im Gegensatz hierzu zeigten die hypophysektomierten Tiere zu beiden Untersuchungszeitpunkten extrem erniedrigte Cortisol-Spiegel im Serum, die zeitweise sogar an der unteren Grenze der Meßbarkeit lagen.

Tab.2: Serum-Cortisol-Werte in γ % ($\bar{X}$ ± SEM) von Kontrollratten und hypophysektomierten Tieren 4 und 6 Wochen nach Versuchsbeginn.

Cortisol-Serum-Spiegel (γ%)

4 Wochen nach Hypophysektomie			6 Wochen nach Hypophysektomie		
Kontrolltiere (n = 10)	hypophysektomierte Tiere (n = 6)	Probalitas α (Wilcoxon-Test)	Kontrolltiere (n = 10)	hypophysektomierte Tiere (n = 9)	Probalitas α (Wilcoxon-Test)
66,5 ± 10,9	2,3 ± 0,8	α<0,005	69,1 ± 9,7	4,2 ± 0,7	α<0,005

3.) Makroskopische Inspektion der Region der Sella turcica: Nach Tötung der Tiere beider Kollektive wurde jeweils der Schädel eröffnet und nach Entfernung beider cerebraler Hemisphären die Sella turcica inspiziert. Makroskopisch ließen alle hypophysektomierten Tiere keine Gewebeanteile dieser Drüse mehr erkennen.

4.) Histologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut:
4 Wochen nach der Operation erschienen die Zotten der Dünndarmschleimhaut der hypophysektomierten Ratten gegenüber denen des entsprechenden Kontrollkollektivs schlanker. Ansonsten ließen sich keine wesentlichen Unterschiede im Schleimhautbild beider Versuchsreihen erkennen. Nach weiteren 2 Wochen zeigte die Durchmusterung der histologischen Präparate jedoch, daß die hypophysektomierten Tiere deutlich verkürzte Zotten und Krypten aufwiesen. Im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv erschienen auch hier die Zotten schlanker. Zusätzlich war das Resorptionsepithel abgeflacht, ansonsten jedoch regelrecht ausgebildet. Eindeutige Änderungen der zellulären Bestandteile des Zottenstromas ließen sich nicht erkennen.

5.) Morphometrische Befunde:
Entsprechend den histologischen Befunden zeigte die Ausmessung der Schleimhautstrukturen (Tab.3) , daß 4 Wochen nach der Hypophysektomie die Zottenbreiten der operierten Tiere signifikant gegenüber denen des Kontrollkollektivs abgenommen hatten. Zottenhöhen, Kryptentiefen sowie der Quotient aus Zottenhöhen und Kryptentiefen und der Epithelzellhöhen unterschieden sich nicht eindeutig. 6 Wochen nach der Operation hatten jedoch sowohl die Zottenhöhen als auch die Kryptentiefen der hypophysektomierten Tiere signifikant gegenüber den entsprechenden Werten des Kontrollkollektivs abgenommen (Tab. 3). Die Höhenabnahme beider Parameter war jedoch nicht proportional, so daß im Versuchskollektiv der Quotient aus Zottenhöhen und Kryptentiefen einen deutlich kleineren Wert ergab. Die Zotten der hypophysektomierten Ratten waren weiterhin signifikant verschmälert und zu diesem Untersuchungszeitpunkt zudem von einem bedeutend flacheren Resorptionsepithel besetzt.

Tab. 3 : Schleimhautstrukturen ($\bar{X} \pm SEM$) der Kontrollratten und hypophysektomierten Tiere 4 und 6 Wochen nach Versuchsbeginn.

Vermessene Schleimhautstrukturen in µ (Jejunum)	4 Wochen nach Hypophysektomie			6 Wochen nach Hypophysektomie		
	Kontrolltiere (n = 8)	hypophysektomierte Tiere (n = 7)	Probalitos α (Wilcoxon-T.)	Kontrolltiere (n = 8)	hypophysektomierte Tiere (n = 7)	Probalitos α (Wilcoxon-T.)
Zottenhöhe	379 ± 7,8	368 ± 4,3	α>0,005	425 ± 9,4	308 ± 5,7	α< 0,005
Mucosastärke	125 ± 1,9	124 ± 3,3	α>0,05	140 ± 3,2	118 ± 1,3	α< 0,005
Zottenhöhen / Mucosastärken	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1	α>0,05	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,1	α< 0,005
Zottenbreite	93 ± 1,6	85 ± 1,2	α<0,005	93 ± 1,5	88 ± 1,3	α< 0,025
Epithelzellhöhe	27 ± 0,7	26 ± 0,5	α>0,05	31 ± 0,5	26 ± 0,3	α< 0,005

6.) Ergebnisse der Glukoseresorptions-Messung:

4 Wochen nach der Hypophysektomie ließen sich noch keine eindeutigen Änderungen der Glukoseschwundraten zwischen Versuchs-und Kontrollkollektiv aufzeigen.

6 Wochen nach der Operation war die Glukoseaufnahme der Schleimhaut der operierten Tiere jedoch signifikant erniedrigt (Tab.4).

Tab. 4: Glukoseresorption ($\bar{X} \pm SEM$) von Kontrollratten und hypophysektomierten Tieren 4 und 6 Wochen nach Versuchsbeginn.

resorbierte Substanz	4 Wochen nach Hypophysektomie			6 Wochen nach Hypophysektomie		
($mg \cdot cm\ Darm^{-1} \cdot h^{-1}$)	Kontrolltiere (n = 10)	hypophysektomierte Tiere (n = 7)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	Kontrolltiere (n = 10)	hypophysektomierte Tiere (n = 11)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
Glukose	1,41 ± 0,09	1,45 ± 0,11	$\alpha > 0,05$	1,73 ± 0,06	1,48 ± 0,07	$\alpha < 0,025$

B.) Versuch 3: Vergleich der Dünndarmmorphologie und Funktion von Kontrolltieren und hypophysektomierten, thyreoidektomierten, ovariektomierten sowie adrenalektomierten Ratten jeweils 8 Wochen nach Versuchsbeginn.

1.) Körpergewichte (Tab.5): Zu Versuchsbeginn unterschieden sich die Körpergewichte der verschiedenen Tierkollektive nicht signifikant voneinander. Die Mittelwerte lagen jeweils um 190 g.
8 Wochen später hatten die Körpergewichte der Kontrolltiere bedeutend zugenommen, während die hypophysektomierten Ratten deutlich abgenommen hatten, so daß statistisch hochsignifikante Unterschiede nachweisbar wurden. Bei den

thyreoidektomierten Tieren konnte eine leichte Gewichtszunahme verzeichnet werden, die Differenz zum Kontrollkollektiv war jedoch noch hochsignifikant . Im Gegensatz hierzu entsprachen die ovariektomierten Ratten gewichtsmäßig den nichtoperierten Tieren. 8 Wochen nach Versuchsbeginn ließ sich bei den adrenalektomierten Tieren eine deutliche Gewichtszunahme verzeichnen, die ausgeprägter als nach der Thyreoidektomie war. Die Unterschiede zum Kontrollkollektiv waren jedoch noch signifikant.

Tab.5: Körpergewichte ($\bar{X}$ ± SEM) der Kontrollkollektive sowie der hypophysektomierten, thyreoidektomierten, ovariektomierten und adrenalektomierten Ratten 8 Wochen nach Versuchsbeginn bei untereinander nicht unterschiedlichen Ausgangsgewichten (Mittelwerte jeweils um 190g). Statistischer Vergleich zwischen Kontroll-und jeweiligem Versuchskollektiv.

Körpergewichte (in g)				
Kontroll-Tiere (n=14)	hypophysektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	thyreoidektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
251 ± 4,5	156 ± 3,7	$\alpha < 0{,}005$	213 ± 9,7	$\alpha < 0{,}005$

Körpergewichte (in g)				
Kontroll-Tiere (n=14)	ovariektomierte Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	adrenalektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
251 ± 4,5	257 ± 6,3	$\alpha > 0{,}05$	240 ± 2,4	$\alpha < 0{,}025$

2.) Makroskopische Inspektion der Operationsorte:
Die makroskopische Inspektion nach Tötung der Tiere ergab, daß die Hypophysen, Schilddrüsen, Ovarien sowie Nebennieren jeweils vollständig entfernt waren.

3.) Histologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut:
Im Vergleich zu den nicht operierten Kontrolltieren zeigte die Durchmusterung der histologischen Präparate, daß die Schleimhaut der hypophysektomierten Ratten 8 Wochen nach Operation deutlich niedrige Zotten und Krypten aufwies. Zudem erschienen die Zotten schmaler und von einem flacheren Resorptionsepithel besetzt. Die Mukosa der thyreoidek - tomierten Tiere zeigte entsprechende Veränderungen. Auch hier erschienen die Zotten und Krypten verkürzt,wobei die Zotten ebenfalls verschmälert waren und ein flacheres Epithel aufwiesen. Hingegen erschienen nach der Ovariektomie die Zotten nur wenig in ihrer Höhe reduziert. Eindeutige Änderungen der Kryptentiefen konnten nicht gesehen werden. Ebenso waren die Zottenverschmälerung und die Abflachung des Resorptionsepithels weniger ausgeprägt als nach Hypophys-oder Thyreoidektomie.
Im Gegensatz hierzu war die Reduktion der Zottenhöhen nach der Adrenalektomie erneut ausgeprägter ohne jedoch das Ausmaß der Veränderungen nach Hypophysektomie zu erreichen. Die Kryptentiefen wie auch die Zottenbreiten und Epithelzellhöhen entsprachen hingegen dem Schleimhautbild nach Entfernung der Hypophyse oder der Schilddrüse. Alle operierten Tiere zeigten jedoch im Vergleich zu den Kontrolltieren einen unveränderten Zellgehalt der Lamina propria. Ebenso zeigte sich konstant eine vollständige, unversehrte Epithelabdeckung der Schleimhaut.

4.) Morphometrische Befunde (Tab.6):
Im Vergleich zu den nichtoperierten Kontrolltieren zeigte die Schleimhaut der hypophysektomierten Ratten eine hochsignifikante Abnahme der Zottenhöhen und Kryptentiefen. Hierbei war die Reduktion der Zottenhöhen jedoch ausge-

prägter als die der Kryptentiefen, so daß der Quotient aus diesen Parametern kleiner geworden war. Zottenbreiten und Epithelzellhöhen hatten ebenfalls signifikant abgenommen.

Die Thyreoidektomie führte zu einer Abnahme der Zottenhöhen und Kryptentiefen, die noch ausgeprägter war als nach der Hypophysektomie. Die proportionale Abnahme entsprach jedoch derjenigen nach Entfernung der Hypophyse, wie aus dem identischen Quotienten aus Zottenhöhen und Kryptentiefen ersichtlich ist.

Das Ausmaß der Zottenverschmälerung und der Höhenabnahme des Resorptionsepithels entsprach demjenigen nach Hypophysektomie.

Nach der Ovariektomie fand sich noch eine hochsignifikante Abnahme der Zottenhöhen. Diese war jedoch weit weniger ausgeprägt als nach Hypophysektomie oder Thyreoidektomie. Die Kryptentiefen unterschieden sich im Gegensatz hierzu nicht signifikant von den entsprechenden Werten des Kontrollkollektivs, so daß die Quotienten aus Zottenhöhen und Kryptentiefen noch signifikant, jedoch weniger ausgeprägt abgenommen hatten.

8 Wochen nach der Adrenalektomie fand sich ebenfalls eine hochsignifikante Reduktion der Zottenhöhen. Diese war ausgeprägter als nach der Ovariektomie,erreichte jedoch nicht die Werte, die nach der Hypophysektomie gemessen wurden. Im Gegensatz hierzu entsprachen die Abnahmen der Kryptentiefen denjenigen nach Entfernung der Hypophysen, so daß hier die Quotienten aus Zottenhöhen und Kryptentiefen deutlich zugenommen hatten. Das Ausmaß der Verschmälerung der Zotten sowie der Abflachung der Epithelzellhöhen entsprach dem, das nach Hypophysektomie gefunden wurde.

Tab. 6: Schleimhautstrukturen ($\bar{X} \pm SEM$) der Kontrollratten und der hypophysektomierten, thyreoidektomierten, ovariektomierten sowie adrenalektomierten Tiere jeweils 8 Wochen nach Versuchsbeginn.

Vermessene Schleimhautstrukturen (in µ)	Kontroll-Tiere (n=6)	hypophysektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	thyreoidektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
Zottenhöhen	532 ± 10,7	297 ± 15,1	$\alpha < 0,005$	259 ± 12,9	$\alpha < 0,005$
Kryptentiefen	170 ± 6,6	117 ± 2,8	$\alpha < 0,005$	99 ± 2,5	$\alpha < 0,005$
Zottenhöhen / Kryptentiefen	3,1 ± 0,1	2,6 ± 0,1	$\alpha < 0,005$	2,6 ± 0,1	$\alpha < 0,005$
Zottenbreiten	107 ± 1,3	99 ± 5,4	$\alpha < 0,05$	97 ± 2,5	$\alpha < 0,05$
Epithelzellhöhen	31 ± 0,7	22 ± 0,7	$\alpha < 0,005$	20 ± 0,6	$\alpha < 0,005$

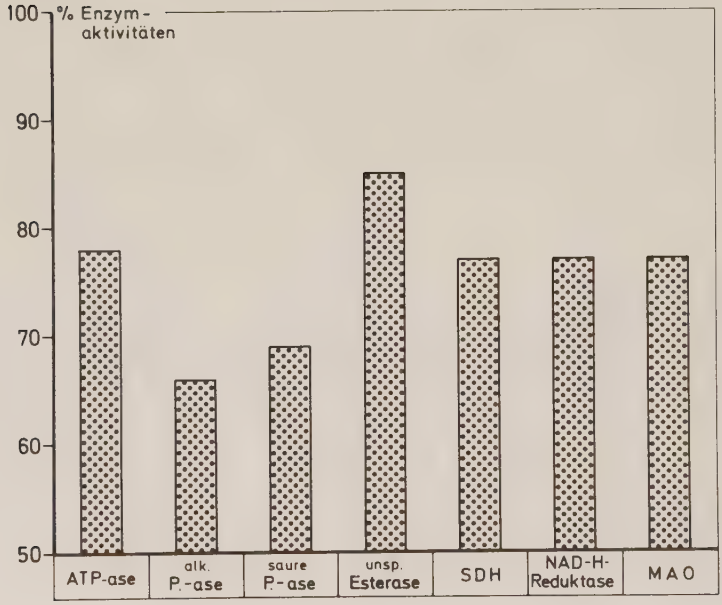
Vermessene Schleimhautstrukturen (in µ)	Kontroll-Tiere (n=6)	ovariektomierte Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	adrenalektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
Zottenhöhen	532 ± 10,7	449 ± 16,4	$\alpha < 0,005$	385 ± 6,3	$\alpha < 0,005$
Kryptentiefen	170 ± 6,6	162 ± 2,0	$\alpha > 0,05$	106 ± 2,7	$\alpha < 0,005$
Zottenhöhen / Kryptentiefen	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,1	$\alpha < 0,025$	3,6 ± 0,1	$\alpha < 0,005$
Zottenbreiten	107 ± 1,3	97 ± 1,7	$\alpha < 0,005$	90 ± 3,1	$\alpha < 0,005$
Epithelzellhöhen	31 ± 0,7	25 ± 0,9	$\alpha < 0,005$	18 ± 0,5	$\alpha < 0,005$

5.) Histochemische Befunde (Tab. 7):

8 Wochen nach der Operation ließ sich in der Dünndarmschleimhaut der hypophysektomierten Ratten generell eine Aktivitätsabnahme der untersuchten Markerenzyme aufzeigen (Abb.3). Die Aktivitäten der unspezifischen alkalischen Phosphatase als Membranenzym und der sauren Phosphatase als lysosomalem Enzym waren hochsignifikant vermindert. Die unspezifische Esterase (mikrosomalen Ursprungs) und die Monoaminooxydase (mitochondrial lokalisiert) waren nach der Hypophysektomie ebenfalls deutlich reduziert, ohne das diese Unterschiede jedoch statistisch gesichert werden konnten. Hingegen war die Aktivitätsabnahme der

weiteren untersuchten mitochondrialen Enzymaktivitäten (Succinodehydrogenase und NAD-H-Reduktase) nach der Operation erneut signifikant.
8 Wochen nach der Thyreoidektomie ließ sich in der Dünndarmschleimhaut der operierten Tiere bei Vergleich mit den Kontroll-Därmen ebenfalls eine Reduktion der untersuchten Enzymaktivitäten nachweisen, die in ihrem Ausmaß der nach der Hypophysektomie weitgehend entsprach. Unter diesen Bedingungen war jetzt jedoch auch die Monoaminooxydase-Aktivität signifikant vermindert.
Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten 8 Wochen nach der Ovariektomie keine signifikanten Unterschiede der Enzymaktivitäten zwischen Versuchs- und Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Ein einheitlicher Trend zu höheren oder niedrigeren Werten bestand nach dieser Operation ebenfalls nicht.
8 Wochen nach der Adrenalektomie wiesen die Enzymaktivitäten der unspezifischen alkalischen Phosphatase, der sauren Phosphatase und der unspezifischen Esterase in der Schleimhaut dieser Tiere eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Werten auf, ohne daß die Unterschiede jedoch statistisch gesichert werden konnten. Die untersuchten mitochondrialen Enzyme Succinodehydrogenase, NAD-H-Reduktase und Monoaminooxydase waren hingegen nach der Adrenalektomie signifikant in ihren Aktivitäten vermindert.

Abb.3: Histochemisch ermittelte Enzymaktivitäten im Resorptionsepithel hypophysektomierter Ratten (n = 6) in Prozent der Kontrollen (n = 6) .
(" semiquantitative Schätzwerte in Prozent ")



Tab. 7: Histochemisch, semiquantitativ ermittelte Enzymaktivitäten ($\bar{X} \pm SEM$) im Resorptionsepithel von Kontrollratten und von hypophysektomierten, thyreoidektomierten, ovariektomierten sowie adrenalektomierten Tieren jeweils 8 Wochen nach Versuchsbeginn.

Nachgewiesene Enzymaktivitäten	Kontroll-Tiere (n=6)	hypophysektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	thyreoidektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
1.Membranenzym: Unspezifische alkalische Phosphatase	3,7 ± 0,18	2,8 ± 0,46	α<0,005	2,5 ± 0,35	α<0,005
2.Lysosomales Enzym: saure Phosphatase	3,7 ± 0,15	2,8 ± 0,36	α<0,005	3,0 ± 0,18	α<0,005
3.Mikrosomales Enzym: Unspezifische Esterase	3,8 ± 0,16	3,3 ± 0,56	α>0,05	3,4 ± 0,16	α>0,05
4.Mitochondriale Enzyme:					
a) Succino-dehydrogenase	3,9 ± 0,09	2,8 ± 0,36	α<0,025	2,9 ± 0,12	α<0,005
b) NAD-H-Reduktase	3,9 ± 0,08	3,1 ± 0,38	α<0,05	3,3 ± 0,18	α<0,01
c) Monoamino-oxydase	3,8 ± 0,08	2,8 ± 0,53	α>0,05	3,1 ± 0,06	α<0,005

Nachgewiesene Enzymaktivitäten	Kontroll-Tiere (n=6)	ovariektomierte Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	adrenalektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
1.Membranenzym: Unspezifische alkalische Phosphatase	3,7 ± 0,18	3,6 ± 0,18	α>0,05	3,4 ± 0,21	α>0,05
2.Lysosomales Enzym: saure Phosphatase	3,7 ± 0,15	3,8 ± 0,10	α>0,05	3,4 ± 0,25	α>0,05
3.Mikrosomales Enzym: Unspezifische Esterase	3,8 ± 0,16	3,8 ± 0,10	α>0,05	3,3 ± 0,24	α>0,05
4.Mitochondriale Enzyme:					
a) Succino-dehydrogenase	3,9 ± 0,09	3,8 ± 0,08	α>0,05	2,7 ± 3,4	α<0,005
b) NAD-H-Reduktase	3,9 ± 0,08	3,8 ± 0,10	α>0,05	3,0 ± 0,40	α<0,005
c) Monoamino-oxydase	3,8 ± 0,08	3,7 ± 0,12	α>0,05	2,7 ± 0,23	α<0,005

6.) Ergebnisse der Glukose-und Glycin-Resorptionsmessungen (Tab.8):
8 Wochen nach der Hypophysektomie zeigten die operierten Tiere im Vergleich zu dem entsprechenden Kontrollkollektiv eine hochsignifikante Minderung der Schwundraten für Glukose und Glycin im in-vivo-System.
Nach der Thyreoidektomie ließ sich eine gleich ausgeprägte Abnahme der Glukose-und Glycin-Resorption nachweisen. Hingegen entsprach die Transportkapazität für Glukose der ovariektomierten Tiere dem entsprechenden Wert des

Kontrollkollektivs, während die Glycinaufnahme der Dünndarmschleimhaut dieser operierten Tiere leicht erniedrigt war.
8 Wochen nach der Adrenalektomie wiesen diese Tiere erneut eine deutliche Abnahme der Schwundraten für Glukose und Glycin auf, diese war jedoch weniger ausgeprägt als nach der Hypophys-und Thyreoidektomie.

Tab. 8: Glukose-und Glycinschwundraten ($\bar{X} \pm SEM$) im in-vivo-System von Kontrollratten sowie von hypophysektomierten, thyreoidektomierten, ovariektomierten und adrenalektomierten Tieren 8 Wochen nach Versuchsbeginn.

Resorbierte Substanz (in $mg \cdot cm\ Darm^{-1} \cdot h^{-1}$)	Kontroll-Tiere (n=14)	hypophysektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	thyreoidektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
D-Glukose	2,14 ± 0,09	1,19 ± 0,18	$\alpha < 0,005$	1,18 ± 0,05	$\alpha < 0,005$
L-Glycin	0,82 ± 0,04	0,44 ± 0,04	$\alpha < 0,005$	0,45 ± 0,02	$\alpha < 0,005$

Resorbierte Substanz (in $mg \cdot cm\ Darm^{-1} \cdot h^{-1}$)	Kontroll-Tiere (n=14)	ovariektomierte Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	adrenalektom. Tiere (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
D-Glukose	2,14 ± 0,09	2,10 ± 0,11	$\alpha > 0,05$	1,65 ± 0,09	$\alpha < 0,005$
L-Glycin	0,82 ± 0,04	0,76 ± 0,06	$\alpha < 0,05$	0,66 ± 0,04	$\alpha < 0,025$

Die korrelierenden Untersuchungen zeigten darüberhinaus, daß zwischen Glukose- und Glycin-Schwundraten sowie den jeweiligen Zottenhöhen eine sehr enge, lineare Korrelation besteht.

Abb.4: Lineare Korrelation zwischen Glukose-Resorption und jeweiligen Zottenhöhen bei Kontrollratten und hypophysektomierten Tieren 8 Wochen nach der Operation.

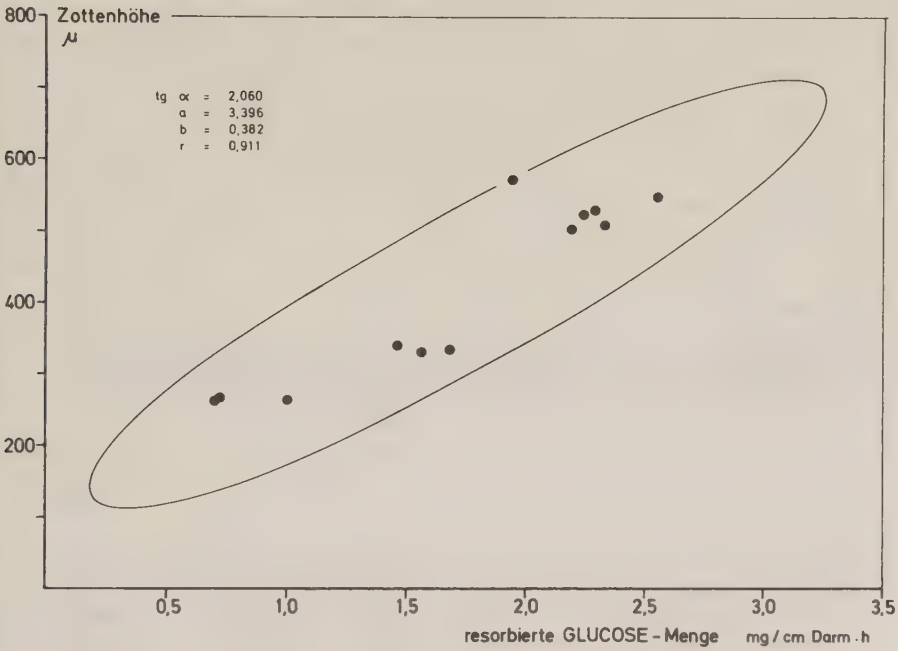
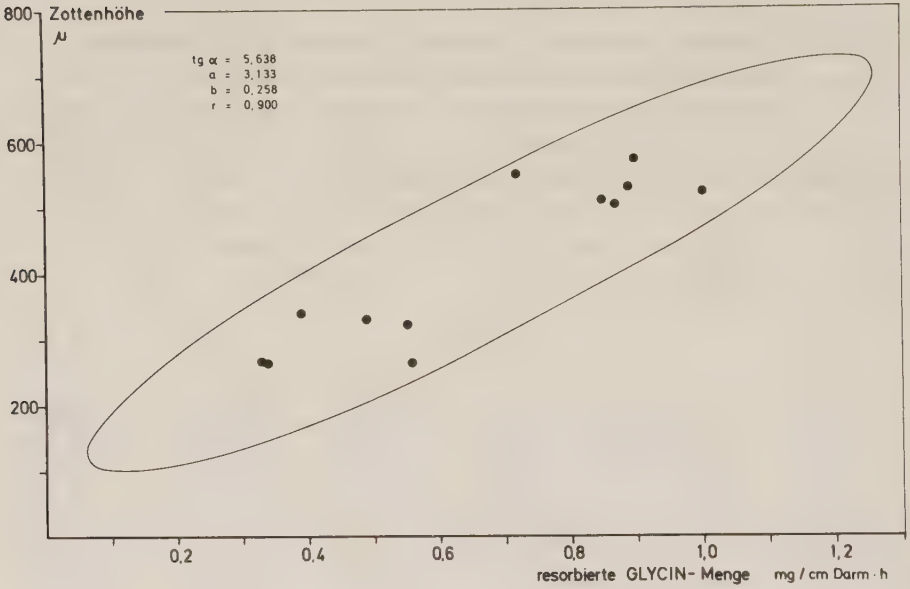


Abb.5 : Lineare Korrelation zwischen Glycin-Resorption und jeweiligen Zottenhöhen bei Kontrollratten und hypophysektomierten Tieren 8 Wochen nach der Operation.

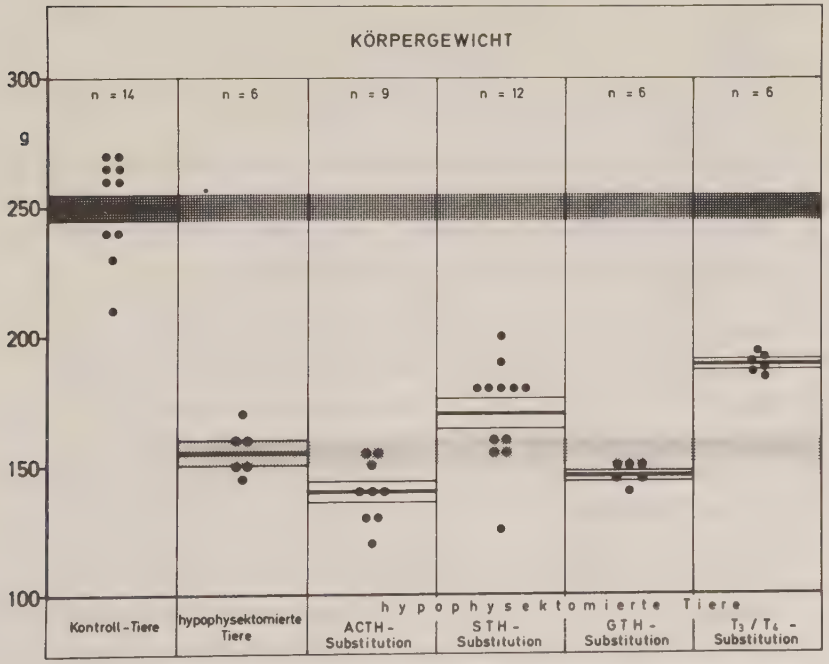


C.) Versuch 4: Vergleich der Dünndarmmorphologie und Funktion von Kontrolltieren und hypophysektomierten Ratten, wobei letztere entweder über 8 Wochen ohne Substitution blieben oder 4 Wochen postoperativ für weitere 28 Tage somatotropes Hormon (STH), adrenocorticotropes Hormon (ACTH), gonadotropes Hormon (GTH) oder Schilddrüsen-Hormon (T3/T4) per injectionem erhielten.

1.) Körpergewichte (Abb.6): 8 Wochen nach Versuchsbeginn zeigten - wie in den vorangegangenen Versuchen - die hypophysektomierten Tiere im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv eine hochsignifikante Reduktion der Körpergewichte, die auch nach einer ACTH- oder GTH-Substitution in gleichem

Ausmaße nachweisbar blieb.
Nach einer 4-wöchigen STH-Gabe und noch ausgeprägter nach einer 28-tägigen T3/T4- Substitution fand sich im Vergleich zu den hypophysektomierten, unbehandelten Tieren eine statistisch signifikante Anhebung der jeweiligen Körpergewichte. Die entsprechenden Werte des Kontrollkollektivs wurden jedoch nicht erreicht.

Abb.6: Körpergewichte ($\bar{X} \pm$ SEM) von Kontrolltieren sowie hypophysektomierten Ratten ohne Substitution und von hypophysektomierten Tieren, die 4 Wochen post operationem für weitere 4 Wochen ACTH, STH, GTH oder T3/T4 substituiert erhielten (Einzelheiten siehe Text).



2.) Makroskopische Inspektion der Region der Sella turcica:
Nach Tötung der Tiere wurde bei den verschiedenen Kollektiven der hypophysektomierten Ratten jeweils der Schädel eröffnet und nach Entfernung beider Hemisphären die Sella turcica inspiziert. Makroskopisch konnten bei allen Tieren keine Hypophysenanteile mehr nachgewiesen werden.

3.) Histologische Beurteilung der Dünndarmschleimhaut:
Bei Durchmusterung der histologischen Präparate war die Dünndarmschleimhaut der hypophysektomierten Tiere im Vergleich zu derjenigen der Kontrollratten erneut durch deutlich kleinere Zotten und flachere Krypten gekennzeichnet. Ebenso erschienen die Zotten schmaler und von einem flacheren Resorptionsepithel besetzt.
Nach der 4-wöchigen T3/T4-Substitution ließen sich die Zotten in ihrer Höhe nicht mehr von denen des Kontrollkollektivs unterscheiden, während die Krypten noch nicht wieder die volle Tiefe erreicht hatten. Ebenso erschienen die Zotten weiterhin deutlich verschmälert, das Resorptionsepithel hatte wieder an Höhe zugenommen.
Die 4-wöchige Gabe von gonadotropem Hormon ließ keinen Einfluß dieses Hormons auf die Architektur der Dünndarmschleimhaut erkennen. Die Strukturen entsprachen weitgehend denen nach der Hypophysektomie ohne jegliche Substitution. Ebenso konnte nach den ACTH-Gaben keine eindeutige Änderung des Schleimhautaufbaues bei Vergleich mit den hypophysektomierten, nicht substituierten Tieren aufgezeigt werden.
Hingegen zeigte schon die Durchmusterung der histologischen Präparate eine deutliche Wirkung des somatotropen Hormones auf die intestinale Mukosa. Hierunter konnten die Zotten in ihrer Höhe nicht mehr von denen des Kontrollkollektivs unterschieden werden. Die Krypten hatten ebenfalls deutlich an Tiefe zugenommen, ohne daß jedoch die entsprechenden Werte der Kontrollen erreicht wurden. Ebenso erschienen die Zotten nicht mehr so schmal

wie nach der alleinigen Hypophysektomie und waren zudem von einem höheren Resorptionsepithel besetzt. Die histologischen Präparate aller Kollektive zeigten weiterhin eine vollständige, regelrechte Epithelabdeckung der Schleimhaut. Epithelunregelmäßigkeiten oder Ulzerationen fanden sich nicht. Der Aufbau und der Zellgehalt der Lamina propria ließen zwischen den einzelnen Kollektiven ebenfalls keine Unterschiede erkennen.

4.) Morphometrische Befunde (Tab.9):

Auch in diesem Versuch ergab die morphometrische Auswertung der Schleimhautstrukturen eine signifikante Reduktion der Zottenhöhen und Kryptentiefen 8 Wochen nach der Hypophysektomie. Wiederum war die Höhenabnahme der Zotten ausgeprägter als die der Krypten, so daß der Quotient aus beiden Parametern signifikant abgenommen hatte. Der Vergleich mit dem entsprechenden Kontrollkollektiv ergab zusätzlich eine signifikante Breitenabnahme der Zotten sowie eine deutliche Höhenreduktion des Resorptionsepithels 8 Wochen nach der Hypophysektomie.

Nach der 4-wöchigen Substitution von Schilddrüsenhormon entsprachen die Zotten der hypophysektomierten Tiere in ihrer Höhe denen des Kontrollkollektivs. Im Vergleich zu den hypophysektomierten Ratten, die keine Hormone erhielten, hatten die Krypten ebenfalls signifikant an Höhe zugenommen, ohne daß die entsprechenden Werte des Kontrollkollektivs jedoch erreicht wurden. Änderungen der Quotienten aus Zottenhöhen und Kryptentiefen sowie der Zottenbreiten fanden sich nicht. Das Resorptionsepithel hatte signifikant an Höhe zugenommen, jedoch auch hier wurden die entsprechenden Werte des Kontrollkollektivs nicht erreicht.

Ein Einfluß des gonadotropen Hormones auf die Dünndarmschleimhaut konnte morphometrisch nicht nachgewiesen werden. Auch nach 4-wöchiger Substitution dieses Hormons

entsprachen die Schleimhautstrukturen denen der Tiere, die lediglich hypophysektomiert worden waren und ohne Hormongaben verblieben waren.
Auch nach der 4-wöchigen ACTH - Substitution konnte kein Einfluß dieses Hormons auf die Morphologie der intestinalen Mukosa aufgezeigt werden. Die Schleimhautstrukturen unterschieden sich nicht signifikant von denen nach alleiniger Hypophysektomie.
Im Vergleich zu den rein hypophysektomierten Tieren zeigten die operierten Ratten nach der 28-tägigen STH - Substitution jedoch eine signifikante Zunahme der Zottenhöhen, die jetzt denen des Kontrollkollektivs entsprachen. Auch die Kryptentiefen hatten signifikant zugenommen. Sie erreichten jedoch nicht vollständig die Kontrollwerte. Während sich eindeutige Änderungen der Quotienten aus Zottenhöhen und Kryptentiefen sowie der Zottenbreiten nicht aufzeigen ließen, hatten die Epithelzellhöhen signifikant zugenommen. Sie erreichten jedoch nicht die Werte des entsprechenden Kontrollkollektivs.

Tab.9: Morphometrische Befunde ($\bar{X} \pm$ SEM) von Kontrolltieren sowie hypophysektomierten Ratten ohne Substitution und von hypophysektomierten Tieren, die 4 Wochen postoperativ eine ACTH-, STH-, GTH- oder T3/T4 - Substitution erhielten (Einzelheiten siehe Text).

Vermessene Schleimhautstruktur (in µ)	Kontrolltiere (n=6)	Hypophysektomierte Tiere: ohne Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	T3-/T4-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	GTH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
Zottenhöhe	532±10,7	297±15,1	α < 0,005	384±10,8	α < 0,005	270±15,8	α > 0,05
Kryptentiefe	170± 6,6	117± 2,8	α < 0,005	146± 1,8	α < 0,005	117± 3,6	α > 0,05
Zottenhöhe / Kryptentiefe	3,1± 0,1	2,6± 0,1	α < 0,005	2,6± 0,1	α > 0,05	2,3± 0,1	α > 0,05
Zottenbreite	107± 1,3	99± 5,4	α < 0,05	95± 2,6	α > 0,05	95± 4,0	α > 0,05
Epithelzellhöhe	31± 0,7	22± 0,7	α < 0,005	26± 0,0	α < 0,005	21± 0,5	α > 0,05

Vermessene Schleimhautstruktur (in µ)	Kontrolltiere (n=6)	Hypophysektomierte Tiere: ohne Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	ACTH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	STH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
Zottenhöhe	532±10,7	297±15,1	α < 0,005	309±18,8	α > 0,05	365±12,6	α < 0,005
Kryptentiefe	170± 6,6	117± 2,8	α < 0,005	123± 7,0	α > 0,05	150± 3,1	α < 0,005
Zottenhöhe / Kryptentiefe	3,1± 0,1	2,6± 0,1	α < 0,005	2,5± 0,2	α > 0,05	2,4± 0,1	α > 0,05
Zottenbreite	107± 1,3	99± 5,4	α < 0,05	93± 3,7	α > 0,05	104± 2,3	α > 0,05
Epithelzellhöhe	31± 0,7	22± 0,7	α < 0,005	22± 0,8	α > 0,05	26± 0,0	α < 0,005

5.) Histochemische Befunde (Tab.10): Im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv zeigten die hypophysektomierten Tiere erneut die generelle Reduktion der Enzymaktivitäten verschiedener zellulärer Kompartimente des Resorptionsepithels, wobei lediglich die Aktivitätsabnahme der unspezifischen Esterase sich statistisch nicht sichern ließ.

Nach der 4-wöchigen Substitution von Schilddrüsenhormon zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Hypophysektomie ein Trend zu höheren Aktivitäten aller untersuchten (Tab.1o,Abb.7) Markerenzyme. Jedoch lediglich die Aktivitätszunahme der sauren Phosphatase als lysosomalem Enzym war statistisch signifikant.

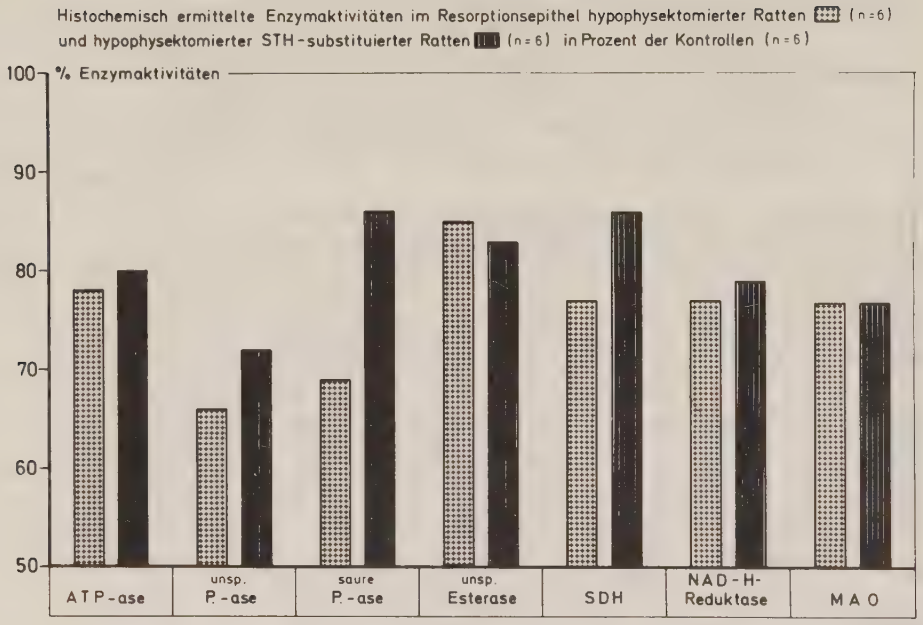
Die Substitution von gonadotropem Hormon sowie von adrenocorticotropem Hormon führte nicht zu einer entsprechenden Zunahme der zellulären Enzymaktivitäten. Es fand sich im Gegenteil besonders nach den GTH-Gaben eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Aktivitäten im Vergleich zu den Tieren mit alleiniger Hypophysektomie. Statistisch gesicherte Differenzen konnten jedoch nicht aufgezeigt werden. Ebenso konnten nach der Substitution von Wachstumshormon keine signifikanten Änderungen der Enzymaktivitäten der Dünndarmschleimhaut im Vergleich zu den Tieren nach alleiniger Hypophysektomie nachgewiesen werden. Hierunter zeigte sich zudem auch keine Tendenz zu einheitlich höheren oder niedrigeren Werten.

Tab.1o: Histochemisch ermittelte Enzymaktivitäten ($\bar{X} \pm$ SEM) von Kontrolltieren sowie hypophysektomierten Ratten ohne Substitution und von hypophysektomierten Tieren, die 4 Wochen postoperativ eine ACTH-, STH-, GTH- oder T3/T4-Substitution erhielten (Einzelheiten siehe Text).

Untersuchte Enzymaktivitäten	Kontroll-Tiere (n=6)	Hypophysektomierte Tiere: ohne Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	T3-/T4-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	GTH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)
1. Membranenzyme							
a) Adenosintriphosphatase	3,8±0,11	3,0±0,22	α < 0,005	-	-	2,6±0,19	α > 0,05
b) Unspezifische alkalische Phosphatase	3,9±0,09	2,6±0,46	α < 0,005	3,3±0,24	α > 0,05	1,9±0,29	α > 0,05
2. Lysosomales Enzym							
Saure Phosphatase	4,0±0,00	2,8±0,36	α < 0,005	3,6±0,14	α < 0,05	2,4±0,40	α > 0,05
3. Mikrosomales Enzym							
Unspezifische Esterase	3,8±0,11	3,3±0,56	α > 0,05	3,8±0,12	α > 0,05	2,4±0,40	α > 0,05
4. Mitochondriales Enzym							
a) Succinodehydrogenase	3,6±0,16	2,8±0,36	α < 0,005	2,9±0,12	α > 0,05	2,6±0,29	α > 0,05
b) NAD-H-Reduktase	4,0±0,00	3,1±0,38	α < 0,005	3,3±0,22	α > 0,05	2,5±0,16	α > 0,05
c) Monoaminoxydase	3,6±0,09	2,8±0,53	α < 0,005	3,7±0,15	α > 0,05	2,2±0,44	α > 0,05

Untersuchte Enzymaktivitäten	Kontroll-Tiere (n=6)	Hypophysektomierte Tiere: ohne Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	ACTH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	STH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T)
1. Membranenzyme							
a) Adenosintriphosphatase	3,8±0,11	3,0±0,22	α < 0,005	2,58±0,20	α > 0,05	3,1±0,08	α > 0,05
b) Unspezifische alkalische Phosphatase	3,9±0,09	2,6±0,46	α < 0,005	2,25±0,36	α > 0,05	2,8±0,46	α > 0,05
2. Lysosomales Enzym							
Saure Phosphatase	4,0±0,00	2,8±0,36	α < 0,005	2,75±0,21	α > 0,05	3,4±0,08	α > 0,05
3. Mikrosomales Enzym							
Unspezifische Esterase	3,8±0,11	3,3±0,56	α > 0,05	2,83±0,21	α > 0,05	3,2±0,11	α > 0,05
4. Mitochondriales Enzym							
a) Succinodehydrogenase	3,6±0,16	2,8±0,36	α < 0,005	2,83±0,33	α > 0,05	3,1±0,13	α > 0,05
b) NAD-H-Reduktase	4,0±0,00	3,1±0,38	α < 0,005	2,67±0,17	α > 0,05	3,2±0,11	α > 0,05
c) Monoaminoxydase	3,6±0,09	2,8±0,53	α < 0,005	2,71±0,17	α > 0,05	2,8±0,11	α > 0,05

Abb. 7: Legende wie Überschrift



6.) Ergebnisse der Glukose-und Glycin-Resorptions-Messungen (Abb. 8 und 9 , Tab. 11)

Während nach der alleinigen Hypophysektomie eine hochsignifikante Abnahme der Schwundraten für Glukose und Glycin nachweisbar war, konnte durch die Substitution von Schilddrüsenhormon im Vergleich zu den Tieren, die lediglich operiert worden waren, eine deutliche Zunahme der Glycin-Resorption aufgezeigt werden.Die entsprechenden Werte des Kontrollkollektivs wurden jedoch nicht erreicht. Die Zunahme der Glukose-Resorption unter der Hormongabe konnte statistisch nicht gesichert werden.

Im Vergleich zu den hypophysektomierten Tieren ohne Substitution konnte nach den 4-wöchigen GTH- oder ACTH-Gaben

keine Änderung der Glukose-oder Glycin-Resorption aufgezeigt werden.
Die 28-tägige STH-Substitution hypophysektomierter Tiere führte jedoch zu einer signifikanten Zunahme der Schwundraten für Glycin, ohne daß jedoch die Werte des Kontrollkollektivs erreicht wurden. Auch hier war die Steigerung der Glukose-Resorption statistisch nicht zu sichern.

Abb.8: Glukoseschwundraten ($\bar{X} \pm SEM$) im in-vivo-System von Kontrolltieren sowie hypophysektomierten Ratten ohne Substitution und von hypophysektomierten Tieren,die 4 Wochen postoperativ eine ACTH-, STH-, GTH - oder T3/T4 - Substitution erhielten (Einzelheiten siehe Text).

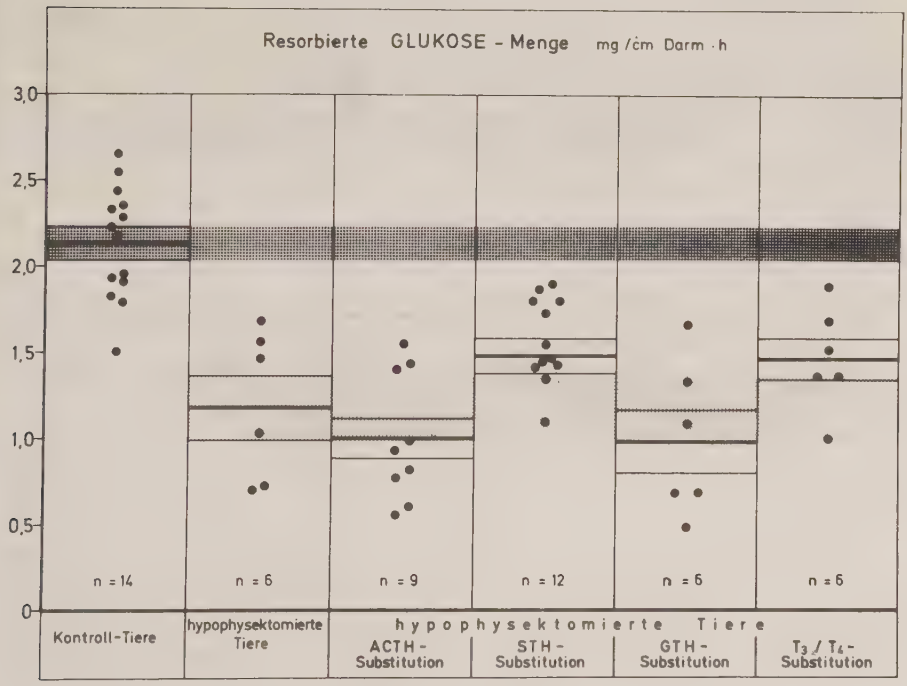
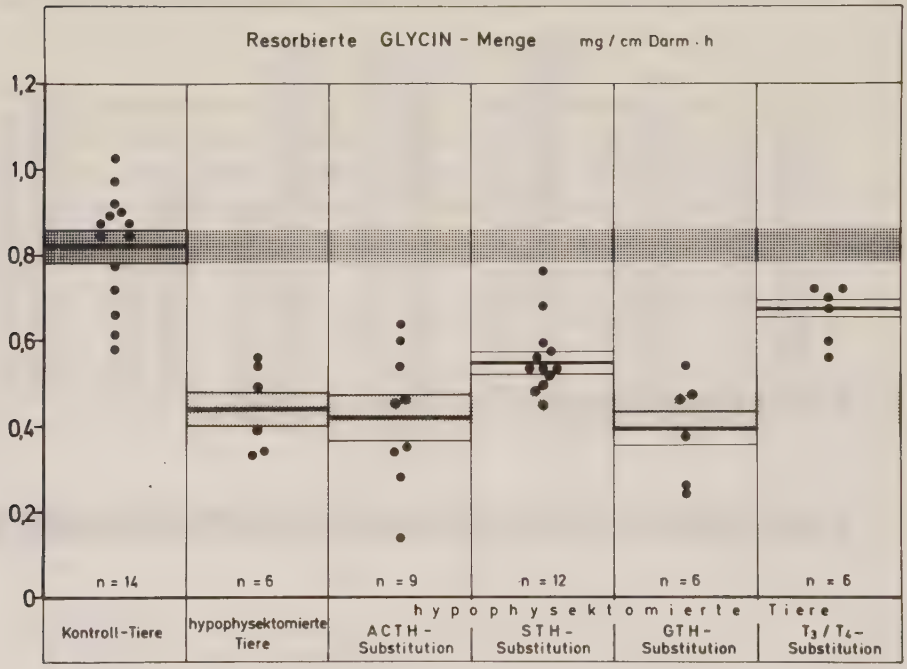


Abb. 9: Glycinschwundraten ($\bar{X} \pm SEM$) im in-vivo-System von Kontrolltieren sowie hypophysektomierten Ratten ohne Substitution und hypophysektomierten Tieren, die 4 Wochen postoperativ eine ACTH-, STH-, GTH- oder T3/T4 - Substitution erhielten (Einzelheiten siehe Text).



Tab. 11: Glycin- und Glukoseschwundraten ($\bar{X} \pm SEM$) im in-vivo-System von Kontrolltieren sowie hypophysektomierten Ratten ohne Substitution und hypophysektomierten Tieren, die 4 Wochen postoperativ eine ACTH-, STH-, GTH- oder T3/T4 - Substitution erhielten (Einzelheiten siehe Text).

Resorbierte Substanz (in mg·cm Darm^{-1} h^{-1})	Kontroll-Tiere (n=6)	Hypophysektomierte Tiere: ohne Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	T3-/T4-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	GTH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T)
D - Glukose	2,14±0,09	1,19±0,18	$\alpha < 0,005$	1,47±0,12	$\alpha > 0,05$	0,99±0,18	$\alpha > 0,05$
L - Glycin	0,82±0,04	0,44±0,04	$\alpha < 0,005$	0,67±0,03	$\alpha < 0,05$	0,39±0,05	$\alpha > 0,05$

Resorbierte Substanz (in mg·cm Darm^{-1} h^{-1})	Kontroll-Tiere (n=6)	Hypophysektomierte Tiere: ohne Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	ACTH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T.)	STH-Substitution (n=6)	Probalitas α (Wilcoxon-T)
D - Glukose	2,14±0,09	1,19±0,18	$\alpha < 0,005$	1,00±0,37	$\alpha > 0,05$	1,49±0,09	$\alpha > 0,05$
L - Glycin	0,82±0,04	0,44±0,04	$\alpha < 0,005$	0,42±0,05	$\alpha > 0,05$	0,56±0,02	$\alpha < 0,05$

IV. DISKUSSION

Nach den bisher in der Literatur vorliegenden Befunden ist eine eindeutige Charakterisierung der morphologischen und funktionellen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut nach Entfernung der Hypophyse noch nicht möglich. Die diesbezüglichen, zum Teil einander widersprechenden Ergebnisse sind in der Einleitung ausführlich dargelegt worden.
Eine mögliche Erklärung der divergierenden morphologischen und funktionellen Resultate könnte sein, daß die jeweiligen Ergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation erhoben wurden und somit teilweise noch direkte Operationsfolgen mit in sie eingegangen sind.
Aus diesem Grunde haben wir zunächst in einem Vorversuch die intestinale Mukosa 4 und 6 Wochen nach der erfolgten Hypophysektomie untersucht. Nach diesem Zeitraum sollten direkte Operationsfolgen wie zum Beispiel postoperative Dehydratation, postoperativ verminderte Nahrungsaufnahme oder Infektionen im Wundgebiet überwunden sein. Zum anderen sollte mit diesen Vorversuchen geprüft werden, über welchen Zeitraum hinweg möglicherweise erkennbare Anpassungsvorgänge auftreten.
Eine solche wurde schon aus dem Verhalten der Körpergewichte ersichtlich. Im Vergleich zu den praeoperativen Gewichten nahmen die Kontrolltiere deutlich zu. Hingegen zeigten die hypophysektomierten Ratten postoperativ nicht nur einen Wachstumsstillstand , sondern eine kontinuierliche Gewichtsabnahme. Diese Reduktion der Körpergewichte konnte zudem als ein guter Parameter für die Vollständigkeit der Hypophysektomie angesehen werden, da bei diesen Tieren makroskopisch keine Anteile dieser Drüse mehr nachweisbar waren und zugleich die Serum-Cortisol-Spiegel extrem erniedrigt gefunden wurden. Aus diesem Grunde wurden folgend lediglich Gewichtsabnahme und makroskopische Inspektion der Region der Sella turcica als Nachweis der Vollständigkeit der Hypophysektomie herangezogen.
Die morphologischen Befunde, die unter diesen Versuchsbedingungen erstmalig erhoben wurden, zeigen, daß 4 Wochen nach der Operation noch keine eindeutigen Änderungen des

Schleimhautaufbaues nachweisbar sind, sondern lediglich die Zotten in ihrer Breite abgenommen haben. Jedoch konnten dann nach weiteren 2 Wochen deutliche morphologische Veränderungen aufgezeigt werden. Zu diesem Zeitpunkt waren Zotten und Krypten signifikant in ihrer Höhe reduziert. Wenn auch die mitotische Aktivität der Germinativzone in diesem Versuch nicht bestimmt wurde, so verdeutlichen die weniger tiefen Krypten doch, daß diese Schleimhaut durch eine Abnahme der Proliferationsrate gekennzeichnet ist. Diese Beziehung konnte von Menge und Mitarb. (1971) aufgezeigt werden. Die Autoren wiesen nach, daß in ausgeschalteten Jejunalsegmenten eine Abnahme der Kryptenhöhen mit einer Reduktion der mitotischen Aktivität parallel geht. Ebenso konnte von folgenden Autoren belegt werden, daß eine Zunahme der Kryptenhöhen eine vermehrte Zellproduktionsrate beinhaltet. Da somit die Höhe der Germinativzone ein direkter Spiegel der mitotischen Aktivität ist, kann hieraus geschlossen werden, daß 6 Wochen nach einer Hypophysektomie eine Atrophie der Dünndarmschleimhaut nachweisbar wird.
Die Abnahme der Zottenhöhen ist hierbei durch eine verminderte Zellproduktionsrate bedingt.
Die Reduktion der Zottenhöhen ist jedoch bedeutend ausgeprägter als die Abnahme der Kryptentiefen, wie aus dem Quotienten dieser beiden Parameter ersichtlich ist. Hieraus resultiert ein deutlicher zonaler Umbau der Schleimhautarchitektur. Die nachgewiesene Atrophie des Resorptionsorganes erstreckt sich auch auf den einzelnen Enterozyten selbst, wie aus der Abnahme der Epithelzellhöhen ersichtlich ist.
In Übereinstimmung mit den morphologischen Befunden lassen sich 4 Wochen nach der Operation noch keine Änderungen der Glukoseschwundraten aufzeigen,während diese nach weiteren 2 Wochen signifikant abgenommen haben.
Mit Hilfe dieser Vorversuche konnte somit zunächst gezeigt werden, daß sich nach einer Hypophysektomie eine Schleimhautatrophie entwickelt, die von einer Reduktion der Resorptionskapazität im in-vivo-System begleitet ist.

Zugleich ergeben die Befunde, daß diese Veränderungen sich erst langsam nach der Operation entwickeln und somit deutlich zeitabhängig sind.
Dies wird ebenfalls aus dem dritten Versuch ersichtlich. Hier haben die Kontrolltiere noch an Gewicht zugenommen, während die Körpergewichte der hypophysektomierten Ratten weiterhin rückläufig sind. Die Unterschiede der morphometrischen Befunde sind jetzt noch ausgeprägter. Dies beruht jedoch zu einem geringeren Teil auf einer progredienten Atrophie der Schleimhaut als vielmehr auf einer Höhenzunahme der Strukturen der noch wachsenden Kontrolltiere. Dieser Versuch zeigt zusätzlich, daß die intestinale Atrophie nicht nur zu einer Verkleinerung der einzelnen Resorptionszelle führt, sondern daß hierin auch die verschiedenen untersuchten zellulären Kompartimente miteinbezogen werden. Dies geht aus der fast generellen Reduktion der zellulären Enzymaktivitäten hervor. Die Schwundraten für Glukose und Glycin gehen auch hier den Schleimhautveränderungen parallel. Die sehr enge lineare Korrelation zwischen Zottenhöhen und jeweiliger Glukose-bzw. Glycinschwundrate zeigt darüberhinaus, daß die Abnahme der Resorptionskapazität primär auf die durch die Reduktion der Zottenhöhen bedingte verminderte resorbierende Schleimhautoberfläche zurückzuführen ist.
Die morphometrischen Befunde bestätigen die in der Literatur beschriebenen qualitativen makroskopischen und histologischen Befunde weitgehend. Die von Smith (1930) nach einer Hypophysektomie im Tierexperiment beschriebene Verkleinerung des Darmes ist Ausdruck der nachgewiesenen Schleimhautatrophie wie auch der von Havivi und Mitarb. (1968) aufgezeigten Abnahme des Dünndarmdurchmessers (Menge und Mitarb.,197o).
Havivi und Mitarb.(1968) fanden zusätzlich in qualitativen histologischen Untersuchungen ebenfalls eine Verkürzung der Zotten und Krypten. Allerdings weisen die Autoren diese Veränderungen schon 10 Tage nach der Hypophysektomie nach, während in der vorliegenden Untersuchung 4 Wochen nach der

Operation noch keine entsprechenden Befunde erhoben werden konnten. Hier kann das Alter der Tiere eine besondere Rolle gespielt haben, da die Autoren viel jüngere Tiere im Alter von 31 bis 34 Tagen benutzten und sich bei dem schnelleren Wachstum dieser Ratten die Entfernung der Hypophyse möglicherweise früher manifestiert. Die von den Autoren aufgezeigte ausgeprägte Rundzellinfiltration der Schleimhaut wurde von uns jedoch in keinem Fall beobachtet.
Der von Righetti und Levitan (1970) reduziert gefundene DNS-Gehalt der Schleimhaut kann als biochemisches Äquivalent der morphologisch aufgezeigten Atrophie des Resorptionsorganes angesehen werden. In funktioneller Hinsicht fanden Righetti und Levitan (1970) ebenfalls an jüngeren Tieren eine - wenn auch früher einsetzende - Reduktion der Transportkapazität für Glukose und verschiedene Elektrolyte.
Diese Befunde entsprechen ebenso wie diejenigen von Finkelstein und Schachter (1962) denen, die in der vorliegenden Studie erhoben wurden. Hingegen kann die Zunahme der Transportkapazität am 5.postoperativen Tag nicht erklärt werden (Finkelstein und Schachter, 1962).
Neben der Hypophysektomie wurden in dem dritten Versuch in vergleichenden Untersuchungen hypophysenabhängige endokrine Drüsen operativ entfernt.
Die Thyreoidektomie führte zu einer Schleimhautatrophie, die gleich ausgeprägt und teilweise noch stärker war als nach einer Hypophysektomie. Auch die intrazellulären Enzymaktivitäten und die Glukose-bzw. Glycinschwundraten verhielten sich gleichsinnig. Hieraus kann geschlossen werden, daß die morphologischen und funktionellen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut nach einer Hypophysektomie mit Wahrscheinlichkeit zu einem großen Teil auf einen T3/T4 - Mangel zurückzuführen sind.
Zudem bestätigen diese Untersuchungen die wenigen bisher vorliegenden Befunde weitgehend. Die nachgewiesene Abnahme des Darmgewichtes (Levin und Smyth, 1963); (Bronk und Parsons, 1965) ist ein Ausdruck der aufgezeigten Schleim-

hautatrophie, während die von uns gezeigte Reduktion der Schwundraten im in-vivo-System die weniger exakten Resorptionsmessungen mittels Toleranztests von Althausen und Mitarb.(194o) und Scow und Foglia (1951) weiter verifiziert.
Darüberhinaus zeigen die Befunde, daß der von Leblond und Carrière (1955) sowie Carrière (1967) aufgezeigte mitogene Effekt des Thyroxins auf die Krypten der Dünndarmschleimhaut einen wesentlichen Faktor zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion des Resorptionsorganes darstellt. Die von Levin (1964) als " enterotrophische Aktivität " bezeichnete Wirkung des Thyroxins kann somit aufgrund unserer Untersuchungen weiter belegt werden.
Im Gegensatz zu diesen Befunden führt eine Ovariektomie nicht zu einer geringeren Wachstumsrate der Tiere. Trotzdem konnte eine Wirkung der Gonaden auf die Dünndarmschleimhaut nachgewiesen werden, die jedoch deutlich weniger ausgeprägt war als nach einer Hypophysektomie oder einer Thyreoidektomie. Die Zottenhöhen waren zwar signifikant, aber absolut weit weniger reduziert als nach Entfernung von Hypophyse oder Schilddrüse. Da auch unter der Ovariektomie die Höhenabnahme der Zotten ausgeprägter war als die der Krypten, zeigten letztere zwar eine Tendenz zu niedrigeren Werten, ohne daß die Unterschiede zum Kontrollkollektiv jedoch signifikant wurden. Trotzdem kann angenommen werden, daß auch unter diesen Versuchsbedingungen eine Atrophie der Schleimhaut vorliegt. Denn Galjaard und Mitarb. (1969) zeigten,daß erst ausgeprägtere Änderungen der Proliferationsraten auch zu veränderten Kryptenhöhen führen. Weniger starke Verschiebungen der mitotischen Aktivität bedingen hingegen lediglich Änderungen der Höhe der Proliferationszone in der einzelnen Krypte. Für das Vorliegen einer Schleimhautatrophie spricht ebenfalls, daß die Zottenbreiten und Epithelzellhöhen eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Werten aufweisen.Eindeutige Änderungen der zellulären Enzymaktivitäten ließen sich unter der nur gering ausgeprägten Schleimhautatrophie noch nicht aufzeigen.

Dieser Befund stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen von Menge und Mitarbeitern (1970) überein. Auch diese Autoren konnten nur bei einer sehr ausgeprägten Atrophie des Resorptionsorganes eine Abnahme der Enzymaktivitäten verschiedener zellulärer Kompartimente nachweisen. In funktioneller Hinsicht ließ sich für Glukose keine Transportminderung aufzeigen, während eine solche für Glycin signifikant war. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich methodisch bedingt. Denn die Bestimmung von Schwundraten einer radioaktiv markierten Substanz - in der Versuchsanordnung für Glycin - ist ein bedeutend sensiblerer Parameter.

Die von uns durchgeführte Adrenalektomie kann nach Levin (1969) als " nicht kompensierte Adrenalektomie " angesehen werden. Diese führt im Tierexperiment zu einer deutlichen Abnahme des Zuckertransportes, während die Verfütterung einer 1%-igen NaCl-Lösung nach der Operation eine Reduktion der Transportkapazität für Glukose und Glycin verhindert. Die Ursachen hierfür sind nicht geklärt. Levin (1969) interpretiert diese Befunde jedoch dahingehend, daß ein chronischer Natrium-Mangel zu einer generellen Hemmung des zellulären Stoffwechsels führt. In der vorliegenden Studie erhielten die Tiere postoperativ lediglich Leitungswasser, so daß sich eine " nicht kompensierte Adrenalektomie " ausbilden konnte. 8 Wochen nach der Operation hatten die Tiere zwar deutlich an Gewicht zugenommen, die Körpergewichte lagen jedoch signifikant unter denjenigen der jeweiligen Kontrollen. Auch waren die Gewichtsunterschiede zum Kontrollkollektiv weit weniger ausgeprägt als nach der Hypophysektomie oder Thyreoidektomie. Die Abnahme der Zottenhöhen war weitgehend ähnlich. Sie war zum Kontrollkollektiv signifikant, jedoch weniger deutlich als nach Entfernung der Hypophyse oder der Schilddrüse. Im Gegensatz hierzu entsprach die Reduktion der Kryptentiefen derjenigen nach Hypophysektomie oder Thyreoidektomie. Dies gilt ebenso für die Zottenbreiten und Epithelzellhöhen. Es findet sich hier aber eine andere Form der Schleimhautumformung, die durch eine proportional

ausgeprägtere Reduktion der Germinativzone gekennzeichnet ist, so daß der Quotient aus Zottenhöhen und Kryptentiefen deutlich ansteigt. Eine derartige Umformung der Schleimhaut während der Entwicklung einer Atrophie ist bisher nicht belegt. Sie erinnert allerdings an die Schleimhautarchitektur, die bei keimfrei aufgezogenen Tieren nachweisbar ist, ohne daß jedoch eine Änderung der intraluminalen Flora nach einer Adrenalektomie zu erwarten ist. Auch diese Atrophie ist durch eine Reduktion zellulärer Enzymaktivitäten gekennzeichnet. Da diese jedoch weniger ausgeprägt als nach einer Hypophysektomie oder Thyreoidektomie war, sind dementsprechend auch die Abnahmen der Enzymaktivitäten weniger ausgeprägt und nicht in jedem Fall signifikant von denen des Kontrollkollektivs unterschieden. Auch die Transportkapazität im in-vivo-System zeigte ein gleichgerichtetes Verhalten, wobei schon Levin und Mitarb.(1965) zeigten, daß das Ausmaß der Minderung der Schwundraten von der Reduktion des Darmgewichtes und somit wahrscheinlich vom Grad der Atrophie abhängig ist.
Dieser Versuch zeigt somit zum ersten Mal in vergleichenden Untersuchungen, daß eine Hypophysektomie zu einer ausgeprägten Atrophie der Dünndarmschleimhaut führt, der eine Reduktion der Funktion weitgehend parallel geht. Eine Thyreoidektomie bewirkt eine Atrophie gleichen Ausmaßes, während eine solche nach Adrenalektomie weniger ausgeprägt ist und nach Ovariektomie nur noch angedeutet aufzeigbar wird.
Im vierten Versuch dieser Studie haben wir folgend den Einfluß einer Substitution von T3/T4, GTH, ACTH oder STH auf die Dünndarmschleimhaut hypophysektomierter Ratten untersucht, um eine weitere Differenzierung der Ergebnisse der vorangehenden Untersuchungen zu erzielen. Schon die Körpergewichte zu Versuchsende zeigten keinen Effekt einer ACTH- oder GTH-Substitution auf das Wachstum der Tiere, da dieses jeweils dem nach alleiniger Hypophysektomie weitgehend entsprach. Dieses Verhalten ließ sich ebenfalls aufgrund der morphologischen, der enzymhistochemischen und der funktionellen Befunde verifizieren. Hingegen fand sich

nach T3/T4 - und STH-Gaben ein signifikanter Anstieg der Zottenhöhen und Kryptentiefen im Vergleich zu den Tieren, die lediglich hypophysektomiert worden waren und keine zusätzliche Hormonsubstitution erhalten hatten. Die Epithelzellhöhen verhielten sich gleichsinnig. Hierbei war die Wirkung beider Hormone gleich ausgeprägt, ohne daß jedoch die entsprechenden Werte des Kontrollkollektivs erreicht werden konnten. Die histochemisch ermittelten Enzymaktivitäten wie auch die Schwundratenmessungen für Glukose und Glycin zeigten generell einen Anstieg dieser Funktionsparameter unter der T3/T4- oder STH-Substitution, wenn dieser auch nicht in jedem Fall signifikant war. Dieses parallele Verhalten von Morphologie und Funktion zeigt erneut die wesentliche Abhängigkeit der Funktion von dem jeweiligen Schleimhautbild.
Zudem erlauben diese Befunde eine weitere Differenzierung der vorangehenden Ergebnisse, in dem sie zeigen, daß nach einer Hypophysektomie das Fehlen des Wachstumshormones und des TSH - T3/T4 - Systems die wesentlichen Faktoren darstellen, die die Entwicklung der Atrophie des Resorptionsorganes bedingen.
Ebenso zeigen die Befunde, daß das Thyroxin nicht an das Vorhandensein der Hypophyse geknüpft ist, wie zunächst von Leblond und Carrière (1955) angenommen wurde, sondern einen eigenständigen trophischen Effekt auf die Dünndarmschleimhaut ausübt.

V. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss der Hypophyse einerseits und den der hypophysenabhängigen endokrinen Drüsen (Nebennieren, Ovarien und Schilddrüse) andererseits auf das Resorptionsorgan zu untersuchen.

Zur Anwendung kamen histologisch - morphometrische und enzymhistochemische Methoden, wobei die histochemisch ermittelten Enzymaktivitäten als semiquantitative Schätzwerte in Prozent angegeben wurden. Darüberhinaus wurde die Resorptionskapazität für Glukose und Glycin aufgrund von Schwundratenmessungen nach Sheff und Smyth (1955) in einer Modifikation von Menge und Mitarb. (1970) mittels einer Rezirkulationsmethode im offenen System gemessen.

Als Versuchstiere dienten weiße, weibliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 18o - 210 Gramm, entsprechend einem Alter von 9 - 11 Wochen, die mit Altrominstandardkost und Leitungswasser ad libitum ernährt wurden.

Die Tiere wurden 4 ,6 und 8 Wochen nach Hypophysektomie untersucht. Zur Abgrenzung der Effekte hypophysenabhängiger endokriner Organe wurden Substitutionsversuche mit GTH, ACTH, STH sowie T3/T4 durchgeführt und Untersuchungen an ovariektomierten, adrenalektomierten und thyreoidektomierten Ratten durchgeführt.

Es wurden folgende Befunde erhoben:

1. Nach der Hypophysektomie findet sich eine signifikante Abnahme der Zottenhöhen und Kryptentiefen sowie eine Höhenabnahme des Resorptionsepithels, wobei diese Veränderungen zeitabhängig sind und in der 8.postoperativen Woche am deutlichsten ausgeprägt sind.
2. Diese Schleimhautatrophie geht histochemisch mit einer quantitativen Minderung der untersuchten Enzymaktivitäten parallel, wobei eindeutige qualitative Unterschiede nicht auftreten.
3. Funktionell ist die atrophische Schleimhaut gekennzeichnet durch eine signifikante Minderung des aktiven Transports für Glukose und Glycin im in-vivo-System.

4. Zwischen den histologisch-morphometrischen Befunden (Zottenhöhe) und den funktionellen Parametern (Glukose und Glycin) besteht eine hochsignifikante Korrelation.
5. Eine Thyreoidektomie führt zu morphologischen und funktionellen Veränderungen, die qualitativ und quantitativ weitgehend denen nach einer Hypophysektomie entsprechen.
6. Nach einer " nicht kompensierten Adrenalektomie " findet sich eine weit weniger stark ausgeprägte Atrophie der Schleimhaut; ebenso ist die Reduktion der Transportkapazität für Glukose geringer.
7. Eine Ovariektomie bewirkt lediglich eine angedeutete Atrophie der Mucosa und eine diskrete Minderung der Schwundraten im in-vivo-System.
8. Eine ACTH- und GTH - Substitution hypophysektomierter Ratten führt zu keinen faßbaren morphologischen und funktionellen Veränderungen der Schleimhaut dieser Tiere.
9. Hingegen ist die Schleimhautatrophie unter T3/T4 - oder STH-Gaben teilweise reversibel. Die funktionellen Parameter verhalten sich hierunter gleichsinnig. Die Ergebnisse nach Substitution zeigen also, daß das Zustandekommen dieser Schleimhautatrophie nach einer Hypophysektomie vorwiegend durch einen STH- und Thyroxinmangel bedingt ist.

Eine verminderte Kalorienaufnahme der operierten Tiere muß als Ursache der beobachteten Effekte angesichts der signifikanten Gewichtsabnahme nach Hypophysektomie mit in Betracht gezogen werden. Diese Frage ist Gegenstand einer getrennten Untersuchung unter Paarfütterungsbedingungen.
Die Frage der direkten oder indirekten Hormonwirkung bleibt hier somit offen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1.) Althausen, T.L.
Hormonal and vitamin factores in intestinal absorption.
Gastroenterology 12, 467 - 480 (1949).

2.) Althausen, T.L., Stockholm, M.
Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract.
Amer.J.Physiol. 123, 577 - 588 (1938).

3.) Althausen, T.L., Anderson, E.M., Stockholm, M.
Effect of adrenalectomy and of NaCl on intestinal absorption of dextrose.
Proc. Soc. exp. Biol.Med. 40, 342 - 344 (1939).

4.) Althausen, T.L., Lockhart, J.C., Soley, M.H.
A new diagnostic test (galactose) for thyroid disease.
Amer. J.med. Sci. 199, 342 - 351 (1940).

5.) Altmann, G.G., Leblond, C.P.
Factors influencing villus size in the small intestine of adult rats as revealed by transposition of intestinal segments.
Amer.J.Anat. 127, 15, (1970).

6.) Austoni, B., Coggy, G.
Fosfatasi tissulare e plasmatica e sue variazioni per la influenza di modificati fattori ormonicovitaminici
Archo ital.Chir. 37, 313 - 340 (1934).

7.) Baker, B.L., Bridgeman, R.M.
The histology of the gastrointestinal mucosa (rat) after adrenalectomy or administration of adrenocortical hormones.
Amer.J.Anat. 94, 363 - 387 (1954).

8.) Barka, T., Anderson, R.J. — Histochemical methods for acid phosphatase using hexazonium pararosanilin as coupler. J. Histochem.Cystochem.10 , 583 (1962).

9.) Bloch, R., Menge, H., Lorenz-Meyer,H., Stöckert, H.G., Riecken, E.O. — Functional, biochemical and morphological alterations in the intestines of rats with an experimental blind-loop syndrome. Res.exp.Med. 166 , 67 (1975).

10.) Bogdanove, E.M., Lipner, H.J., — Intestinal absorption of glucose in hypothalamic obesity. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 81, 410 - 412 (1952).

11.) Bronk, J.R., Parsons, D.S. — Influence of the thyroid gland on the accumulation of sugars in the rat intestinal mucosa during absorption. J.Physiol.,Lond. 179, 323 - 332 (1965 a).

12.) Burstone, M.S. — Histochemical demonstration of acid phosphatases with naphthol AS phosphatases. J.Nat.Cancer Inst. 21, 523 - 539 (1958)

13.) Bury, K.D. — Carbohydrate digestion and absorption after massive resection of the small intestine. Surg.Gyn.Obstet. 135, 177 (1972).

14.)Carrière, R.M. — The influence of thyroid and testicular hormones on the epithelium of crypts of Lieberkuhn in the rat's intestine. Anat.Rec. 156 , 423 - 432 (1967).

15.) Clark, W.G., Mackay, E.M. — Influence of adrenalectomy upon the rate of glucose absorption from the intestine. Amer.J.Physiol. 137, 104 - 108 (1942).

16.) Cori, C.F., Cori, G.T. — The fate of sugar in the animal body. VII. The carbohydrate metabolism of adrenalectomized rats and mice. J.biol.Chem. 74 , 473 - 494 (1927).

17.) Einarson, L. — A method for progressive selective staining of nissl and nuclear substance in nerve cells. Amer.J.Path. 8 , 295 - 307 (1932).

18.) Einarson, L. — On the theory of gallocyanin - chromalum staining an its application for quantitative estimation of basophilia. A selective staining of exquisite progressivity. Acta path.microbiol.scand. 28, 82 (1951).

19.) Finkelstein, J.D., Schachter,D. — Active transport of calcium by intestine: effects of hypophysectomy and growth hormone. Amer.J.Physiol. 203, 873 - 880 (1962).

20.) Galjaard, H., Bootsma, D. — The regulation of cell proliferation and differentiation in intestinal epithelium. Exp.Cell Res. 58, 79 - 92 (1969).

21.) Gleeson, M.H., Cullen, J., Dowling, R.H. — Intestinal structure and function after small bowel by-pass in the rat. Clin.Sci. 43, 731 (1972).

22.) Glenner, G.G., Burtner, H.J., Brown, G.W.Jr.
J.Histochem.Cytochem. 5 , 591 (1957).
Zitiert nach: Menge, H., Bloch,R., Schaumlöffel,E., Riecken,E.O. In: Transportstudien, morphologische und histochemische Untersuchungen zum Verhalten der Dünndarmschleimhaut in operativ ausgeschalteten Jejunalabschnitten der Ratte.
Z.ges.exp.Med. 153, 74 - 90 (1970).

23.) Gerdes, H., Staib, W.
Eine einfache spezifische Methode zur fluorometrischen Bestimmung von freiem Cortisol aus dem Harn.
Klin.Wschr. 43 , 744 (1965).

24.) Granella, R.A., Rout, W.R., Tosker, P.P.
Jejunal brush border injury and impaired sugar and aminoacid uptake in the blind loop syndrome.
Gastroenterology 67, 965 (1974).

25.) Halliday, G.J., Howard, R.B., Munro, A.F.
The effect of thyroxine and adrenaline on the absorption of glucose and acetate by mouse intestine.
J.Physiol.,Lond. 164, 28 - 29 P. (1962).

26.) Havivi, Y., Havivi, E., Levitan, R.
Histology and chemical composition of the small bowel of hypophysectomized rats.
Amer.J.dig.Dis. 113, 735 – 742 (1968).

27.) Havivi, E., Levitan, R.
Hexokinase activity in intestina mucosa of hypophysectomized rats
Amer.J.Physiol. 215, 330 - 333 (1968)

28.) Holt, S.J., Withers, R.F.J.
Proc.roy.Soc.B. 148, 52o (1958)
Zitiert nach: Menge, H.,Bloch,R. Schaumlöffel,E., Riecken, E.O., In: Transportstudien, morphologische und histochemische Unt suchungen zum Verhalten der Dünndar schleimhaut in ope rativ ausgeschalte ten Jejunalabschni ten der Ratte.
Z.ges.exp.Med. 153, 74 - 90 (1970).

29.) Hyvärinen, A., Nikkilae, E.A.
Clin.chim.Acta 7 , 140 (1962):
Zitiert nach: Menge, H.,Bloch,R. Schaumlöffel,E., Riecken, E.O., In: Transportstudien, morphologische und histochemische Unt suchungen zum Verhalten der Dünndar schleimhaut in ope rativ ausgeschalte ten Jejunalabschni ten der Ratte.
Z.ges.exp.Med. 153, 74 - 90 (1970).

30.) Jackson, M.J., Levin, R.J., Thompson, E. — A comparison of the effects of pH on the absorptive and metabolic functions of the jejunum an ileum in vitro. J.Physiol.,Lond. 201, 38-39 P. (1969).

31.) Johnson, L.R. — The trophic actions of gastro-intestinal hormones. Gastroenterology 70, 278 - 288 (1976).

32.) Laszt, L. — Die Resorption der Aminosäuren aus dem Darm nach Nebennierenextirpation. Pflügers Arch.ges.Physiol. 240, 636 - 641 (1938).

33.) Leblond, C.P., Carrière, R. — The effect of growth hormone and thyroxine on the mitotic rate of the intestinal mucosa of the rat. Endocrinology 56, 261 - 266 (1955).

34.) Levin, R.J. — Ph. D. Thesis, University of Sheffield, England, (1964).

35.) Levin, R.J. — The effects of hormones on the absorptive,metabolic and digestive functions of the small intestine. J.Endocr. 45, 315 - 348 (1969).

36.) Levin, R.J., Smyth, D.H. — The effect of thes thyroid gland on intestinal absorption of hexoses. J.Physiol.,Lond. 169, 755 - 769 (1963).

37.) Levin, R.J., Newey, H., Smyth, D.H. — The effects of adrenalectomy and fasting on intestinal function in the rat. J.Physiol.,Lond. 177, 58 - 73 (1965).

38.) Luthy, E., Verzár, F.
ATPase and hexokinase in epithelium of small intestine in normal and adrenalectomized rats.
Biochem.J.57, 316 - 320 (1954).

39.) Mandelstam, P.
Effect of thyroid hormones on in vivo absorption and in vitro active transport of hexoses.
Fedn.Proc.Fedn. Am Socs.exp. Biol. 23 , 107 (Abstract), (1964).

40.) Menge, H., Bloch,R., Schaumlöffel, E., Riecken, E.O.
Transportstudien, morphologische, morphometrische und histochemische Untersuchungen zum Verhalten der Dünndarmschleimhaut in operativ ausgeschalteten Jejunalabschnitten der Ratte.
Z.ges.exp.Med. 153 , 74 - 90 (1970).

41.) Menge, H., Bloch, R., Schaumlöffel, E., Riecken, E.O.
Transportstudien, morphometrische und histochemische Befunde an der kurzgeschlossenen Dünndarmschlinge bei der Ratte.
In: Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten. Herausgegeben von Robert Ammon und Ulrich Ritter.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 131 - 133 (1971).

42.) Menge, H., Werner, H., Lorenz-Meyer, H., Riecken, E.O.
The nutritive effect of glucose on the structure an function of jejunal self-emptying blind loops in the rat.
Gut 16 , 462 (1975a).

43.) Menge, H., Müller, K., Lorenz-Meyer, H., Riecken, E.O.

Untersuchungen zum Einfluß von Methionin- und Methionin-Glukose-Lösungen auf Morphologie und Funktion der Schleimhaut selbstentleerender jejunaler Blindschlingen der Ratte.

Virchows Archiv B cell Path. 18, 135 (1975 b).

44.) Nachlas, M.M., Crawford, D.T., Seligman, A.M.

J.Histochem.Cytochem. 5 , 264 (1957):

Zitiert nach: Menge, H., Bloch, R., Schaumlöffel, E., Riecken, E.O., In: Transportstudien, morphologische und histochemische Untersuchungen zum Verhalten der Dünndarmschleimhaut in operativ ausgeschalteten Jejunalabschnitten der Ratte.

Z.ges.exp.Med. 153 , 74 - 90 (197o).

45.) Nishikawara, M.T., Gabrielson, E.

Hexokinase and phosphatase activities of the intestinal mucosa in hypophysectomized and thyroid-treated hypophysectomized rats.

Endocrinology 68, 855 - 857 (1961).

46.) Pfleger, K., Rummel, W., Jacobi, H.

Phosphatdurchtritt am isolierten Darm unter D.N.P.und Thyroxine.

Biochem.Z. 330 , 303 - 309 (1958).

Ponz, F.

Accion de la tiroxina sobre la activadad fosfatasica, del intestino delgado de rata.

Revta esp.Fisiol.1, 173-185 (1945a).

47.) Ponz, F.

La influencia de la tiroxina sobre la absorción intestinal de monosacarides.

Revta esp.Fisiol.1, 9 - 37 (1945b).

48.) Righetti, A., Levitan, R.

Small bowel absorption in hypophysectomized rats.

Amer.J.Dig.Dis. 15, 218 - 225 (1970).

49.) Rodgers, J.B., Riley, E.M., Drummey, G.D., Isselbacher, K.J.

Lipid absorption in adrenalectomized rats: the role of altered enzyme activity in the intestinal mucosa.

Gastroenterology 53, 547 - 556 (1967).

50.) Scarpelli, D.G., Hess, R., Pearse, A.G.E.

J.biophys.biochem.Cytol. 4 , 747 (1958):
Zitiert nach: Menge, H., Bloch, R., Schaumlöffel, E., Riecken, E.O., In: Transportstudien, morphologische und histochemische Untersuchungen zum Verhalten der Dünndarmschleimhaut in operativ ausgeschalteten Jejunalabschnitten der Ratte.

Z.ges.exp.Med. 153, 74 - 90 (1970).

51.) Schaumlöffel, E., Graul, E.H.

Problems of Liquid Szintilation Counting on studies of metabolic balances.

Atonces in Tracer methology, p. 119 - 129 , New York: Plenum Press (1966).

52.) Scow, R.D., Foglia, V.G. — Effect of neonatal thyroidectomy, age and sex on intestinal absorption and tolerance of orally administered glucose in the rat. Amer.J.Physiol. 166, 541 - 549 (1951).

53.) Sheff, M.F., Smyth, D.H. — An apparatus for the study of in vivo intestinal absorption in the rat. J. Physiol.(Lond.) 128 , 67 p (1955).

54.) Shishova, O.A. — The effect of ionizing radiation, adrenalectomy and cortisone treatment on intestinal absorption of amino acids. Biokhimiya 24 , 812 - 885 (1959).

55.) Smith, P.E. — Hypophysectomy and replacement therapy in rats. Amer.J.Anat. 45 , 205 (1930).

56.) Somkin, S.A., Levitan,R. — Effect of hypophysectomy on fat absorption in the rat. Amer.J.dig.Dis. 13, 743 - 746 (1968).

57.) Soulairae, A. — Action de la surrenale sur l'absorption intestinale du glucose. C.r.Séanc.Soc.Biol. 140, 253 - 254 (1946).

58.) Soulairae, A. — La regulation neuro-endocrinienne de l'absorption intestinales des glucides. Annls Endocr. 8, 377 - 393 (1947).

59.) Stenram, U. — The effect of adrenalectomy on the histochemically determined phosphatases of the small intestine in the rat. Acta anat. 12, 316 - 333 (1951).

60.) Tissières, A. — Adrenalectomy without effect on alkaline phosphatase in epithelium of villi. Acta anat. 5, 224 - 234 (1948).

61.) Wachstein, M., Meisel, E.J. — Histochemistry of hepatic phosphatases at a physiologic pH. Amer.J.clin.Path. 27, 13 - 23 (1957).

62.) Weber, E. — Grundlagen der biologischen Statistik, Stuttgart: Fischer 1967.

63.) Wilbrandt, W., Lengyel, L. — Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Zuckerresorption. Biochem. Z. 267, 204 - 210 (1933).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E.O. Riecken für die Überlassung des Themas, die freundliche Anleitung und die ständige Bereitwilligkeit zur Hilfe und zu sachlichem Rat bei der Bearbeitung des Themas.

Weiterhin danke ich Herr Prof.Dr.med. A. Uhlarik, Herrn Prof.Dr.med.H.Gerdes und Herr Dr.med.H. Menge für weitere Hilfen bei der Lösung technischer Probleme sowie für kritische Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 20. 12. 1944 wurde ich als Sohn des Bundesbahnbeamten Helmut Warm und seiner Ehefrau Martha, geb. Schüler, in Bad Hersfeld geboren.
Im Frühjahr 1951 trat ich in die Volksschule in Bad Hersfeld ein und besuchte dann zunächst das Real - Gymnasium in Bad Hersfeld, bis zum Herbst 1956. Wegen eines Wohnungswechsels meiner Eltern nach Fulda setzte ich meine Schulausbildung am dortigen Real - Gymnasium fort, wo ich im Febr. 1966 meine Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Sommer 1966 an der Philipps-Universität in Marburg, an der ich 1969 die ärztliche Vorprüfung und im Febr. 1973 das Medizinische Staatsexamen bestand. Als Medizinalassistent war ich an der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg und im Eichhof - Krankenhaus in Lauterbach tätig.

Im Febr. 1974 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seitdem absolviere ich eine internistische Fachausbildung in der Klinik für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Bad Hersfeld.

Meine akademischen Lehrer waren die
Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer,
Braasch, Brück, Buchholz, Daume,
Dimroth, Dittrich, Dölle, Engelhard,
Exner, Friederich, Golenhofen, Graul,
Haan, Hamelmann, Hardewig, Hennessen,
Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt,
Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Kaffarnik,
Karlson, Koch, Korb, Koransky, Kühnel,
Kunz, Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr,
Mann, Mannheim, Martini , Mattes,
Nesswetha, Petry, Pots, Reim, Rodeck,
Rohen, Schiff, Schimassek, Schleyer,
Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Seidel,
Siegert, Spiegelberg, Straub, von Stosch,
Strohmeyer, Uhlarik, Vogel, Voss, Walcher,
Zilliken.